

LES ICTÈRES AU CINCOPHÈNE

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 15 Décembre 1954

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Raoul CERF

Né le 11 Novembre 1926, à SAINT-AVOLD (Moselle)



LYON

BOSC Frères

Imprimeurs-Editeurs

42, quai Gailleton, 42

—
1954

LES ICTERES AU CINCOPHENE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553217_0011

LES ICTÈRES AU CINCOPHÈNE

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 15 Décembre 1954

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Raoul CERF

Né le 11 Novembre 1926, à SAINT-AVOLD (Moselle)



LYON

BOSC Frères

Imprimeurs-Éditeurs

42, quai Gailleton, 42

1954

Doyen honoraire M. J. LÉPINE.	Doyen M. HERMANN.
Assesseur M. GATE.	

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART, PIERY, CADE, PATEL, FAVRE,
LEPINE, SAVY, MOURIQUAND TRILLAT, LERICHE, MAZEL, LEULIER.

PROFESSEURS

Clinique médicale A. Clinique médicale B. Clinique chirurgicale A. Clinique chirurgicale B. Clinique ophtalmologique. Clinique oto-rhino-laryngologique. Clinique urologique. Clinique et prophylaxie de la tuberculose. Clinique dermatologique et syphiligraphique. Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale. Clinique des maladies infectieuses et bactériologie. Clinique de chirurgie orthopédique et chirurgie infantile. Clinique gynécologique. Clinique obstétricale. Clinique stomatologique. Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge. Pharmacie et pharmacologie Physiologie. Anatomie pathologique. Physique biologique, radiologie et physiothérapie. Médecine du Travail Parasitologie et pathologie exotique. Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire. Chimie organique et toxicologie. Pathologie générale et expérimentale. Hydrologie thérapeutique et climatologie. Anatomie Pathologie interne. Chimie biologique et médicale. Pathologie chirurgicale. Histologie. Pharmacie galénique et matière médicale. Médecine légale et déontologie. Thérapeutique. Hygiène. Biologie médicale et pharmacodynamie. Propédeutique chirurgicale. Botanique et cryptogamie Chimie analytique pharmaceutique	MM. FROMENT. P. RAVAUULT. SANTY. WERTHEIMER. BONNET. MAYOUX. CIBERT. DUFOURT. GATE. DECCHAUME. SEDALLIAN. GUILLEMINET. POLLOSSON. PIGEAUD. DUCLOS. BERNHEIM. X... HERMANN. MARTIN J.-F. PONTIUS. (détaché à Beyrouth) BOURRET. GARIN. ROCHET. CHAMBON. JOSSERAND. DELORE. GABRIELLE. CROIZAT. ENSELMÉ. MALLET-GUY. NOEL. REVOL. X... LEVRAT. SOHIER. JOURDAN. BERTRAND. NETIEN. BADINAND.
--	--



PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique. M. BANSSILLON	Pharmacie et pharmacologie. M. DREVON.
Physique biologique. M. BERGER.	

MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Parasitologie. MM. COUDERT.	Bactériologie. MM. BERTOYE A.
Parasitologie. ROMAN.	Physiologie. CHATONNET.
Histologie. X...	Physiologie. CIER.
	Biochimie médicale CREYSSEL R.

AGREGES EN EXERCICE

Pathologie médicale MM. BRUN. Pathologie médicale GIRARD M. Pathologie médicale GIRARD P. Pathologie médicale JEUNE. Pathologie médicale VACHON. Pathologie médicale GALY. Pathologie médicale GONIN. Pathologie chirurgicale BERARD. Pathologie chirurgicale DESJACQUES. Pathologie chirurgicale LABRY. Pathologie chirurgicale TRILLAT. Pathologie chirurgicale DARGENT. Pathologie chirurgicale MANSUY. Pathologie chirurgicale GUILLET.	Orthopédie. MM. MARION Joseph. Obstétrique. BROCHIER. Obstétrique. MAGNIN. Obstétrique. MATHIEU J. Anatomie pathologique GUICHARD. Anatomie. LATARJET. Urologie. PERRIN. Ophtalmologie. PAUFIQUE. Neuro-chirurgie. LECUIRE. Oto-rhino-laryngologie X... Dermato-syphiligraphie. THIERS. Médecine légale et Médecine du Travail. ROCHE.
--	---

CHARGE DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFERENCES - AGREGÉ

Hygiène. M. BENAZET. Histologie. M. DUMONT Louis. Physique et Biologie. M. MORET.	Pharmacologiste et Pharmacie M. CIER André. Chimie organique et Toxicologie. M. PERROT Louis.
---	--

LES EXAMINATEURS DE LA THESE :

Président : M. LEVRAT ; Assesseurs : MM. CROIZAT, ROCHE et VACHON.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

Humble témoignage de ma reconnaissance et de mon affection.

A MA FEMME

A DOMINIQUE ET JEAN-MICHEL

A MON FRERE

A MA BELLE-MERE

A MES ONCLES ET TANTES

A MA FAMILLE

A MADAME FORTERRE

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEVRAT
Professeur de Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux

Nous avons bénéficié de son remarquable enseignement magistral.

Il a bien voulu nous recevoir avec bienveillance dans son service.

La rigueur de ses exposés, la simplicité avec laquelle il sait nous éclairer les problèmes pathologiques les plus complexes, sa grande bonté envers les malades font toute notre admiration.

Nous lui devons le meilleur de nos connaissances médicales.

Nous le prions de croire à nos remerciements très respectueux.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR CROIZAT

Professeur de Pathologie interne

Médecin des Hôpitaux

Nous avons pu profiter de sa vaste expérience médicale où les éléments de la clinique traditionnelle s'allient aux techniques de laboratoire les plus perfectionnées.

Nous le prions de croire à notre respectueuse admiration.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ROCHE

Médecin des Hôpitaux

Son enseignement de la pathologie du travail et le climat humain dont il l'entoure au lit du malade nous ont été précieux.

Qu'il veuille bien croire à nos remerciements et à notre respect.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ VACHON

Médecin des Hôpitaux

Il a bien voulu être de nos juges.
Nous l'en remercions respectueusement.

A NOS MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

ET DES HÔPITAUX DE LYON

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. BRETTE

Ancien Interne des Hôpitaux de Lyon

Ancien Chef de Clinique à la Faculté

Nous lui sommes reconnaissant de
l'intérêt qu'il a bien voulu nous témoi-
gner et des conseils avisés dont il a
entouré l'élaboration de ce travail.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. CLERT

Ancien Interne, Médaille d'Or des Hôpitaux de Lyon

Chirurgien de l'Hôpital de Tarare

Hommages respectueux.

A MES AMIS, LES DOCTEURS

P. BOURELLY

G. BURLOUX

L. CENCIG

L. FAROUZ

A TOUS MES CAMARADES

INTRODUCTION

Les premiers accidents attribués au cincophène furent signalés en 1913. Ils concernèrent 12 malades de Von Muller, Phillips, Henck qui présentèrent des éruptions dermatologiques. Ce n'est que 10 années plus tard que Schröder observe chez 17 de ces malades qui avaient absorbé de l'acide phénylcincophénique des ictères bénins indolores accompagnés de troubles gastro-intestinaux, et même dans certains cas du prurit. Le premier cas d'ictère grave fut rapporté par Worster Drought et deux ans plus tard Cabot signala un cas mortel. Dès lors en Allemagne et dans les pays anglo-saxons les observations se multiplient. Menecier en France rapporte dans un premier travail d'ensemble en 1931, 49 cas avec 28 décès d'ictère au cincophène, tous étrangers.

Il faut cependant attendre 1933 pour voir publier dans la presse médicale par Noël Fissinger et Alboux-Fernet d'une part et par Cachin et Piard d'autre part, les deux premières observations françaises.

Il ne paraît pas que par la suite les proportions se soient modifiées, puisque sur un ensemble de 161 observations, nous n'avons à ce jour pu retrouver en France que la relation de 7 cas.

C'est pourquoi nous pensons que les observations des 6 sujets victimes d'ictère au cincophène observés ces deux dernières années par M. le Professeur Levrat et celui qui nous a été communiqué par M. le Docteur Clert, de l'hôpital de Tarare, contribueront à étoffer la bibliographie française.

Nous remercions M. le Professeur Levrat d'avoir bien voulu nous confier ce travail ; nous espérons qu'il permettra d'établir que ces accidents ne sont pas si exceptionnels que la rareté de leur relation pourrait le laisser paraître.

CHAPITRE PREMIER

LE CINCOPHENE

L'atophan introduit en thérapeutique en 1908 par Nicolaïer et Dohrn a connu immédiatement un grand succès. Ses propriétés analgésiques et son effet uricolytique ont fait de lui jusqu'à ces dernières années la médication de choix des gouteux et des rhumatisants. Son action cholérétique le fit préconiser par le Professeur Chabrol en France et par les auteurs américains dans le traitement des ictères catarrhaux. Déjà suivant en cela Pribram, les radiologues de langue allemande utilisaient vers 1927 un dérivé iodé du cincophène pour améliorer la qualité des radiographies vésiculaires.

Le succès de ce produit ne se démentit pas puisque quelque temps avant la guerre, Hench dénombrait sur le marché américain plus de 50 spécialités de cincophène et plus de 500 produits contenant peu ou prou d'acide phényl cincophénique, le plus souvent en association. La plupart des produits « antirhumatismaux », dont la publicité s'étale dans la presse à grand tirage et dont le public américain fait une énorme consommation, souvent sous forme de Cures par correspondance, contiennent du cincophène.

L'atophan ou cincophène ou acide phényl 2 quinoléique 4 carboxylique est un produit de synthèse. Réalisé pour la première fois en 1887 par Dœhner et Gieseke à partir d'acide pyruvique, d'aniline et de benzaldéhyde. Il est utilisé soit par voie orale sous forme de comprimé, de tablette, de cachet ou de capsule, soit en injection intraveineuse ou intramusculaire. La dose habituelle est de 0,50 gr. par prise et de 1 à 3 gr. par jour. Son ingestion entraîne souvent des phénomènes d'irritation gastrique : sensation de brûlure analogue à celle provoquée chez certains sujets par le salycilate de soude ou l'aspirine.

On utilise aussi son ester, l'acide 6 méthyl phényl quino-
léique 4 carboxylique ou néocincophène spécialisé surtout à
l'étranger sous le nom de tolysine ou de novatophan. Celui-ci
est moins soluble, son absorption est moins complète mais
son action thérapeutique et la toxicité identiques au cinco-
phène. Les cas d'ictère rapportés concernent aussi bien l'un
que l'autre de ces produits.

Le cincophène est utilisé en spécialités, soit seul, soit en
association avec différentes substances. Il est trouvé sur le
marché pharmaceutique français dans les produits suivants :

— Atodol contenant 0,15 gr. de cincophène par cachet asso-
cié à l'acide acétylsalicylique, vitamine K, vitamine PP et
soufre.

— Atophan contenant 0,40 gr. de cincophène par cachet, soit
pur, soit associé à la vitamine B1.

— Atosalyl : contenant 0,02 gr. de cincophène associé à
acide salicylique.

— Atospirine : contenant 0,15 gr. de cincophène associé à
caféine, vitamine B et C.

— Atosulfase : avec hyposulfide de soude.

— Arthrex : associé à acide acétylsalicylique, colchique et
caféine.

— Ektophanol : contenant 0,20 gr. de cincophène associé à
sel de lithium.

— Tophol : contenant 0,50 gr. de cincophène.

— Viophan : contenant 0,40 gr. de cincophène associé à
vitamine B1, vitamine C et PP.

MÉTABOLISME DU CINCOPHÈNE

Il n'a pas été entièrement élucidé, il s'agit vraisemblable-
ment d'un cycle entérohépatique.

L'absorption se fait au niveau de la muqueuse intestinale et
accessoirement gastrique. Elle est très rapide puisque débutant
une heure après l'ingestion, elle est terminée dans les trois
heures qui suivent (Winfield). Une injection de cincophène
chez le chien permet de retrouver dans les 12 heures qui

suivent 60 % du produit dans la bile. L'action est plus rapide par voie veineuse et l'on retrouve 20 % du médicament dans les 5 heures dans la bile. Par contre, chez le lapin, le processus métabolique est tout différent, car on ne retrouve plus qu'une quantité infime de cincophène. L'excrétion vésiculaire est augmentée quand le produit est associé à des cholérétiques ou des sels biliaires. On retrouve dans les urines de l'homme 24 heures après l'ingestion de grandes quantités d'acide phénylcincophénique. A côté de cette fraction éliminée sans transformation (7 à 20 %) et dont l'importance serait fonction de l'intégrité hépatique, on retrouve des dérivés d'oxydation dus à un mécanisme dont le siège est vraisemblablement dans le foie.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES DU CINCOPHÈNE

L'action du cincophène sur l'excrétion de l'acide urique, ses qualités antinévralgiques et antithermiques sont trop classiques pour être rappelés ici. Ce sont ces propriétés qui justifient l'usage intensif de cette drogue.

Nous prêterons cependant un intérêt particulier à l'étude de l'action du cincophène *sur la sécrétion biliaire*.

Le processus d'action est mal connu.

Brugsh et Horster injectant de l'acide phényl quinoléique à un chien porteur d'une fistule biliaire constatent une augmentation rapide et importante de la cholérèse. Celle-ci est augmentée de 200 à 300 % et peut même atteindre 850 % du volume de bile habituellement sécrété. Cette action persiste pendant 4 à 5 heures.

Cette propriété a été retrouvée presque expérimentalement chez l'homme par Grunenberg et Ullman qui injectèrent de l'atophan à des malades porteurs d'une sonde d'Einhorn.

C'est en partant de ces constatations que ces auteurs préconisèrent avec Chabrol le traitement des ictères par hépatite par des injections de cincophène. En quelques heures le volume du foie rétrocede, réalisant une véritable « systole hépatique » (Chabrol).

Les expériences de Chabrol, Cottet, Charonnat et Maximin confirmèrent chez le chien porteur de fistules cholédociennes que des injections intra-veineuses de cincophène à dose de

0,05 par kilog de poids entraînent une hypersécrétion biliaire immédiate. Celle-ci atteint son maximum en 2 heures et persiste pendant 5 heures, la décroissance est alors brusque et en une heure le volume est redevenu normal.

On s'est demandé s'il s'agissait simplement d'une mobilisation de bile vésiculaire. Il semble que malgré l'augmentation de la quantité excrétée le taux de la bilirubine reste normal, mais la concentration de cholestérine et de sels biliaires baisse progressivement à mesure que l'expérience se prolonge. D'autre part, l'activité diastasique de cette bile est un peu différente de celle du liquide habituel ; selon l'expression de Chabrol, ce serait une « saignée biliaire ».

Cette action cholérétique a pu être reproduite, d'une manière plus inconstante il est vrai, chez des animaux vagotonisés et éviscérés.

Ce qui a permis d'incriminer un mécanisme humoral, d'autant plus que l'on a constaté que des injections d'insuline réalisant une hypoglycémie ou de sulfate de magnésium avaient un pouvoir inhibiteur.

Il est à noter que cette cholérèse remarquable chez le chien et chez l'homme ne se retrouve pas chez le lapin, même avec des doses considérables de cincophène, propriété que nous rapprocherons de la résistance particulière de cet animal aux lésions hépatiques provoquées par ce médicament.

Certains expérimentateurs avec Steinmetzer et Stransky supposent même que selon la dose utilisée, l'atophan est susceptible de conduire soit à une diminution, soit à une augmentation de la sécrétion biliaire.

L'opinion généralement admise à la suite de ces expériences, est que l'atophan utilisé à doses modérées est un remarquable cholérétique.

CHAPITRE II

SEPT OBSERVATIONS ORIGINALES D'ICTERES AU CINCOPHENE

Les relations cliniques d'ictère au cincophène nous ont paru assez peu courantes pour nous inciter à publier ici ces sept cas nouveaux, dont deux avec examen histologique du foie détaillé.

Ils s'ajoutent aux 154 autres observations — dont 7 françaises seulement — que nous avons retrouvées dans la littérature mondiale et que nous rapportons, résumées, en fin de ce travail.

OBSERVATION I

(Obs. n° 9.555)

Mme Ac..., 31 ans, est hospitalisée dans le service le 12 novembre 1935, pour un ictère grave avec coma.

Cet ictère a débuté il y a un mois environ et s'est aggravé progressivement sans que la température n'ait jamais dépassé 38°.

Le 10 novembre est apparu un état confusionnel qui rapidement a fait place à un coma.

A l'entrée dans le service : Malade comateuse présentant un ictère flamboyant ; nombreux hématomes des membres inférieurs, gingivorragies, le signe du lacet est positif.

L'examen neurologique met en évidence un signe de Babinski bilatéral, mais il n'y a pas de signes méningés : les pupilles réagissent normalement à la lumière.

Une ponction lombaire retire un liquide clair, contenant moins d'un élément par mm³. Albumine = 0,30. Sucre = 1,17.

Le taux d'urée est normal.

La glycémie, qui était à 0,67 à l'entrée, est remontée à la suite d'injections de sérum glucosé et d'insuline à 1,37.

L'examen des urines montre une légère glycosurie et un disque d'albumine.

Le 14 janvier. Taux de Hémoglobine : Gros 2,1 ; Mac Lagan 5 ;
 Hématocrite : 10 ; Hémoglobine par les Benda direct 0 ; T. 6.

Protéines totales 22 G. ; Protéogène 3,25 G. ; Protéines 67 ; Serine
 et Alanine 22 ; Acide 1,4.

Il n'y a ni vomissements ni diarrhées.

Le malade se réveille à 20 h.

La température est normale.

Le malade quitte le service.

En résumé. — Malade grave apparue chez un homme de 68 ans,
 avec troubles dépendants une semaine après l'absorption
 de 25 capsules d'arsénite de soude 125 mg. et ayant évolué vers la
 guérison au 8 novembre.

Compte rendu histologique de la post-mortem par (Dr R. Brette). —
 L'examen de l'autopsie a permis d'observer à l'hématoxyne-éosine,
 l'aspect suivant.

Le foie est très profondément remanié, avec par places des zones
 nécrotiques. Les espaces portaux contenant de nombreux éléments
 inflammatoires avec quelques globules rouges. Ailleurs existe une
 réaction fibreuse avec un aspect sclérotique avec éléments fibrillaires
 courts et collés. Il existe de plus de nombreux neocanalicules
 formés par une des branches. Il apparaît même une formation granu-
 leuse avec 2 cellules voisines. Le parenchyme hépatique semble dans
 son ensemble résisté, mais la forme est conservée. Les cellules
 ont en vue de régression ou même frêles. Les noyaux piono-
 leux ont parfois disparu. On trouve enfin quelques cellules granu-
 leuses contenant en leur cytoplasme. Par places les zones de paren-
 chyme présentent aussi un aspect de régénération ou sont peu
 altérées.

La vésicule biliaire d'aspect rigide avec réaction scléro-inflam-
 matoire des couches profondes et épaissement vasculaire très mar-
 quée du parenchyme.

OBSERVATION III

(Obs. n° 7594.)

Mme B. — Entrée dans le service le 22 septembre 1932, pour ictere.
 Elle a eu des épisodes d'ictère dans ses antécédents. Elle est
 mère et mère de cinq enfants en bonne santé.

Le malade a débuté fin juillet par des icteritides permanentes.
 Elle présente pendant le sommeil, accompagnées d'un état subfural
 ou même délirant ; puis, début août, on a observé une éruption
 maculeuse avec prurit, érythème, papules. Ce tout est progressi-
 vement accompagné de frissons, légers (37,5, 37,6), accom-
 pagné de petites douleurs abdominales, de vomissements qui se
 reproduisent fréquemment avec une ardeur et selles légè-
 rement diarrhéiques.

A l'entrée : l'ictère est généralisé, flamboyant, et il existe une éruption morbilliforme prurigineuse. La malade, qui a perdu 15 kilos depuis un mois, est abattue, somnolente, légèrement dyspnéique, et se plaint de douleurs abdominales droites, que la palpation réveille au maximum, dans l'hypocondre. Le foie ni la rate ne sont perceptibles.

La langue est saburrale, l'haleine désagréable. Le reste de l'examen est négatif : en particulier, il n'y a aucun signe méningé, pas de syndrome hémorragique, mais le signe du lacet est positif ; le pouls est à 70 ; la tension artérielle à 9,5 ; la température à 37°6 ; la vitesse de sédimentation 2 %.

Le laboratoire donne les renseignements suivants : la numération et la formule sanguine sont normales ; les phosphatases à 2,5 unités Roberts ; les protéines totales à 58,3, dont sérine 31, globulines 27,3 (rapport 1,13) ; le cholestérol à 2,12. Les tests hépatiques sont : thymol-test à 6 ; Gros à 1,5 ; Hanger +++ ; Hymans van den Bergh à 17.

Dans les urines, sels et pigments biliaires sont abondants ; il existe des traces d'albumine ; la cytologie est normale ; l'urée sanguine à 0,25.

Il s'agit donc d'un ictère évoluant depuis trois semaines et paraissant de pronostic réservé, en raison de la somnolence et de la dyspnée, bien que les signes habituels de l'ictère grave soient absents.

Effectivement, l'évolution va se précipiter (malgré la thérapeutique associant les extraits hépatiques, la pénicilline, le sérum glucosé hypertonique et l'urotropine intraveineux) : les règles, qui apparaissent le lendemain, sont cataclysmiques, s'accompagnant d'épistaxis et de gingivorragies ; la somnolence confine à la torpeur, pour se transformer en coma au huitième jour, tandis que la température s'élève à 40°.

C'est alors seulement que, poursuivant nos investigations étiologiques en raison de l'atypie de ce tableau, que l'on n'observe habituellement pas dans les hépatites à virus, nous apprenons en interrogeant le mari de la malade qu'elle a absorbé avant l'apparition de l'ictère, pour lutter contre les céphalées du début, dix grammes environ d'une préparation contenant trois grammes d'acide phénylcincophénique (en cachets). Il ne semble pas qu'elle ait jamais auparavant absorbé de semblables cachets et elle n'avait jamais présenté d'accidents du type allergique ; enfin, elle n'avait pas repris de cachets depuis l'apparition de l'ictère.

Dix jours après son entrée, la malade décède, alors qu'on a noté une albuminurie à 0,30, quelques cylindres granuleux et hyalins dans les urines, une urée sanguine à 0,57, et qu'une ponction lombaire a ramené un liquide xanthochromique de cytochimie normale. La sérologie est négative ; les séro-diagnostics dysentériques et T.A.B. sont négatifs ; les séro-diagnostics des différentes leptospiroses aussi, à deux reprises, ainsi que la recherche urinaire des leptospires.

L'autopsie montre un foie atrophique, typique de l'atrophie jaune aiguë, ne pesant que 650 grammes, et de multiples ecchymoses péritonéales et sous-muqueuses, gastriques et intestinales. Le reste de l'autopsie est négatif : rien de suspect en particulier au niveau des organes génitaux.

Compte rendu histologique (Dr R. Brette).

De nombreux fragments de parenchymes hépatiques ont été examinés. A un faible grossissement le parenchyme paraît déshabité. Il ne persiste qu'un squelette constitué par les espaces portes.

A un fort grossissement on constate que le tissu hépatique est constitué par des éléments vacuolisés, lysés, disloqués, avec des noyaux picnotiques ou en voie de disparition. Par endroit, quelques cellules granuleuses renfermant un peu de pigment.

Les espaces portes sont très inflammatoires, contenant des lymphocytes et quelques globules rouges. Dans certaines zones ils contiennent aussi quelques néocanalicules biliaires, dans d'autres ils sont envahis par une sclérose pure. Il existe enfin une réaction kupférienne discrète. En somme, aspect d'hépatite assez particulier avec vacuolisation et lyse des éléments parenchymateux et réaction inflammatoire des espaces portes.

Le rein, très congestif, présente une discrète glomérulite aiguë diffuse, sans cependant aucun cylindre.

OBSERVATION IV

(Obs. n° 7.755)

P... Léonide, 56 ans.

Malade hospitalisé le 6 novembre 1952 pour un ictère. On ne note pas d'antécédents particuliers, pas de tare hépatique personnelle ou familiale. En septembre 1952, il avait présenté une névralgie cervico-brachiale gauche, pour laquelle son médecin avait prescrit de la Pipérazine et de l'atospirine, dont le malade prend deux cachets, le 6 septembre, sans résultats. Il essaie d'autres anti-algiques (Asciatine), mais les douleurs persistent. A la fin du mois de septembre, de lui-même, le malade prend, en deux jours, tous les comprimés restants d'atospirine ; deux jours plus tard, il présente une urticaire généralisée, et vers le 10 octobre, s'installe un ictère franc, avec décoloration des matières, urines acajou. Pas de prurit, température pratiquement normale. Devant la persistance de l'ictère après trois semaines de traitement et de repos, son médecin l'adresse dans le service.

A son entrée, l'ictère paraît en voie de rétrocession, les urines deviennent claires ; l'examen viscéral est négatif, le foie est à peine accrochable sous le rebord costal.

Les tests hépatiques sont peu modifiés : Gros 1,8 ; Thymol 2,5 ;

Hanger + ; Phosphatases 2,8 ; Protéines sanguines 76 ; Sérine 50,5 ; Globuline 25,5 ; S/G = 1,9.

Le taux d'urée est de 0,40. La sérologie est négative.

Actuellement le malade va mieux.

L'interrogatoire ne révèle aucun cas d'ictère dans la famille ni dans l'entourage du malade.

En somme, histoire probable de sensibilisation à l'Atophan : deux cachets absorbés au début septembre, et le reste de la boîte (dix-huit cachets) ingérés douze jours plus tard, cette ingestion ayant été suivie immédiatement d'urticaire, et dix jours plus tard de l'ictère. Il faut noter la disparition complète des névralgies cervico-brachiales en même temps qu'est apparu l'ictère.

OBSERVATION V

(Observation personnelle de M. le Professeur Levrat)

M. P..., 51 ans. Vu en consultation le 14 octobre 1953, avec le Docteur Trouilleux.

Aucun passé pathologique, pas d'alcoolisme.

Le 25 septembre 1953 s'installe un ictère progressif sans fièvre.

A l'examen, le 14 octobre 1953, il présente le tableau d'un ictère simple, pas de syndrome hémorragique, mais depuis quelques jours sont apparus des vomissements répétés qui interdisent toute alimentation. L'oligurie qui s'est installée dès le début de l'ictère s'est progressivement aggravée, et depuis deux jours le malade, presque anurique, urine moins de 100 cm³ d'urines.

Le dosage d'urée est pourtant normal.

Il n'y a pas d'albuminurie.

Il n'y a pas de syndrome hémorragique.

Non seulement le foie n'est pas gros, mais la main qui pénètre facilement sous les fausses côtes à travers une paroi facilement dépressible, ne parvient pas à percevoir son bord inférieur même profondément ; le foie semble donc de volume diminué.

La rate n'est pas perçue.

L'interrogatoire ne retrouve aucun facteur infectieux au début de l'ictère, mais on apprend que depuis le mois de juillet, le malade présente une hydarthrose du genou paraissant d'origine goutteuse ; il a pris pour soigner celle-ci trois boîtes de vingt cachets d'Atophan, soit huit grammes de cincophène ; les derniers ont été pris autour du 15 septembre.

L'état du malade s'aggrave rapidement et il meurt deux jours après l'examen, le 16 octobre.

OBSERVATION VI

(Observation personnelle de M. le Professeur Levrat)

M. Ch..., 75 ans, comptable, ne présente aucun antécédent hépatique notable. Il présente des signes de rhumatisme chronique, pour le soulagement duquel il a pris, de décembre 1953 à mai 1954, cent quatre-vingt comprimés d'une spécialité antirhumatismale, contenant 0 gr. 17 d'acide cincophénique par comprimé, soit 30 gr. 6 au total. Le 1^{er} juin apparaît progressivement sans prodrome un ictère qui se fonce progressivement. Le 25 juin 1954, l'ictère est d'intensité moyenne, on note l'existence d'œdèmes modérés des membres inférieurs et la présence d'une ascite évidente, mais peu abondante.

Le foie qui, antérieurement à l'ictère, était noté comme un peu gros, a diminué de volume, est difficilement perçu sous le rebord costal. Les tests de Hanger, Gros, Mac Lagan sont positifs.

On affirme le diagnostic d'ictère cincophénique.

L'ictère persiste sans grand changement jusqu'au 15 août, avec une ascite et des œdèmes importants des membres inférieurs. La diurèse reste basse, réagissant mal aux diurétiques mercuriels intra-veineux. L'ictère diminue franchement à partir du 15 août, avec une crise polyurique qui entraîne la disparition de l'ascite et des œdèmes. Le 15 septembre, il n'y a plus de subictère, ni œdèmes ; le malade a un bon état général et peut être considéré comme guéri ; il garde seulement un foie nettement induré.

OBSERVATION VII

(Observation communiquée par M. le Docteur Clert, chirurgien de l'Hôpital de Tarare)

Mme Fo..., âgée de 65 ans, est hospitalisée pour ictère et ascite le 14 décembre 1953. La malade, se plaignant de douleurs des membres inférieurs, reçoit de son médecin, en avril 1952, trois cachets par jour de Viohman.

Après la prise de 30 cachets, la malade remarque une coloration de ses téguments, qui persiste pendant 3 mois, et l'apparition d'une distension abdominale qui dure 5 mois, puis en octobre dernier, tout rentre dans l'ordre.

Un mois plus tard, en novembre, la malade reprend 24 cachets du même produit. Un ictère et une ascite réapparaissent immédiatement, assez importants pour nécessiter l'hospitalisation après quelques jours d'évolution.

A l'entrée, l'ictère est franc, l'ascite importante, la température à 37°5. Les selles sont décolorées, les urines, foncées, contiennent un peu d'albumine et sont riches en pigment biliaire. Une radio-

graphie centrée sur le foie confirme l'atrophie de cet organe. La vésicule est normale.

Les examens de laboratoire donnent les résultats suivants :
Urée sanguine 0,35 ; Prothrombine 80 %.

Phosphatases alcalines : 18 unités Roberts.

Bilirubinémie : 0,060, soit 13 unités Van den Bergh.

Hanger +++ . T.S. = 4'. T.C. = 7'.

Malgré une thérapeutique à base d'extraits hépatiques et de sérum glucosé, l'état général s'altère. La diurèse diminue considérablement pour se stabiliser aux environs de 100 cc. par jour.

Par contre, l'ascite est considérable, la malade présentant d'importants œdèmes du tronc et des membres inférieurs. Elle est apyrétique, mais totalement anorexique.

L'urée sanguine vérifiée à nouveau est de 0,40 ; les protides totaux sont à 65 gr., l'hématocrite à 33 %.

On ponctionne la malade à plusieurs reprises. Une injection de Novurit détermine une diurèse importante, mais transitoire.

La malade se plaignant de violentes douleurs abdominales, décède le 8 janvier, soit environ six semaines après le début des troubles.

On note dans ses antécédents personnels l'existence d'un ictère survenu à l'âge de 6 ans.

CHAPITRE III

SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE DES ICTERES AU CINCOPHENE

L'ictère au cincophène peut revêtir soit la forme catarrhale, soit la forme grave.

La *phase pré-ictérique* est rarement absente : sensation de malaise, asthénie, fatigabilité inhabituelle, perte de l'appétit, migraine ou étourdissement se retrouvent habituellement dans les jours précédents. Quelle que soit l'intensité de l'ictère, vomissements, nausées, diarrhées sont de règle. Une impression de gêne épigastrique, de pesanteur plus que de véritables douleurs de l'hypocondre droit, inquiète le malade. Tous ces symptômes disparaissent plus ou moins rapidement une fois l'ictère constitué.

Une place particulière doit être réservée aux *signes dermatologiques*. En effet, nous avons vu chez 25 % de nos malades apparaître ou une éruption polymorphe, ou de l'urticaire, ou un rash scarlatiniforme. Le prurit est presque constant, qu'il soit général ou localisé, il peut précéder de peu ou être contemporain de l'ictère, soit isolé, soit accompagnant l'éruption. Celle-ci, quelle que soit sa forme, précède de plusieurs jours ou même de deux ou trois semaines, comme dans notre cas III, le début de la jaunisse. Ses formes cliniques sont variables : soit maculeuse (obs. CXXVI, XXXI...), soit vésiculeuse, soit papuleuse (obs. IX, XIII, XCII...), soit morbiliforme (obs. VIII...). Urticaire ou érythrodermie sont des symptômes fréquents (obs. CXVI...). Ce furent d'ailleurs les seuls signes d'intoxication dans les cas rapportés par Davies. L'ictère déclaré, l'éruption s'éteint progressivement et lorsqu'elle persiste, le pronostic est généralement assez sombre.

Il ne semble pas que ces symptômes dermatologiques, trahissant vraisemblablement une intolérance, aient une signi-

fication particulièrement péjorative. Dans les 43 cas où ils apparurent, on n'enregistra que 19 décès. Le purpura, par contre, signalé dans les observations de Fink (LXV) et de Cattani, Carasso, Cornillot et Dausset (obs. XIV) a, par son étiologie même, une signification fâcheuse.

La fréquence quasi absolue de ces prodromes digestifs ou cutanés les ont fait considérer par la plupart des auteurs comme les premiers signes d'intolérance médicamenteuse. L'arrêt immédiat du cincophène ne suffit pas à éviter l'apparition ultérieure de l'ictère. Cependant nous remarquons que dans les cas où les sujets n'ont pas tenu compte de ces signes d'alarme, l'évolution a presque toujours été fatale (obs. XIII, XVIII, LXIII, LXVIII...).

Ce n'est que plusieurs jours, voire plusieurs semaines, après l'apparition des premiers symptômes d'intolérance, que le malade ou son entourage sont frappés par la coloration particulière de la peau.

L'ictère se constitue progressivement, imprégnant les muqueuses et les téguments d'une coloration jaune assez intense. Les selles sont grisâtres ou mastic. Les urines, diminuées en volume, très colorées, contiennent des pigments ou des sels biliaires. Le malade est généralement apyrétique, la température dépassant rarement 37°. La bilirubinémie est toujours élevée. La réaction d'Huijmans van den Bergh toujours très positive. Les hémocultures, lorsqu'elles ont été pratiquées, sont négatives. La splénomégalie constatée irrégulièrement s'accompagnait généralement de l'augmentation de volume du foie. Les examens de laboratoire constatent la déchéance profonde du métabolisme hépatique : augmentation du cholestérol total, abaissement de la fraction estérifiée, baisse de la cholalémie ; augmentation de l'azote résiduel du sang. L'hypoglycémie et la baisse du taux de l'urée sanguine sont fréquentes. Les tests hépatiques soit de rétention, soit de floculation et les épreuves biologiques confirment la perturbation des fonctions du foie.

Dans les cas les plus favorables d'ictère d'allure catarrhale, l'évolution se fait en plusieurs semaines ou en plusieurs mois. La rétrocession est toujours lente et la réparation de l'insuffisance hépatique très progressive.

Cependant, dans la moitié des cas, l'évolution se fait vers la mort dans un tableau de coma hépatique. Soit aggravant une

jaunisse traînante d'aspect bénin, soit succédant immédiatement aux prodromes, soit même se constituant d'emblée, l'ictère grave se constitue. La coloration se fonce le plus souvent, devenant terreuse. Le malade ne mange plus, maigrit. Il devient apathique, somnolent, présentant des phases de confusion mentale. L'élément nerveux est souvent important : agitation, délire, présentant quelquefois des fibrillations musculaires (Obs. LIX, LXXIV...). Les malades comme dans notre cas n° 1 sont souvent vus inconscients ou dans le coma. Les réflexes sont quelquefois perturbés, la présence d'un Babinski a été signalée. La présence de signes d'irritation méningée et de raideur de la nuque ont été observées, mais les ponctions lombaires n'ont jamais permis d'objectiver des perturbations liquidienne.

L'ictère peut s'accompagner d'une *ascite* réalisant alors un syndrome clinique du type cirrhone. Le plus souvent c'est un ictère bénin, qui se prolonge pendant des semaines sans présenter des signes d'amélioration. C'est la survenue de douleurs plus ou moins prononcées de l'hypocondre droit avec une certaine sensation de flatulence abdominale qui laisse prévoir la distension prochaine. L'ascite se constitue généralement assez rapidement, ponctionnée, elle se reforme. Elle devient souvent considérable, gênant la respiration du malade et entraînant un véritable tableau d'anasarque. Il semble que l'apparition de liquide abdominal soit de mauvais pronostic : sur 23 ascites relevées, la mort est survenue 17 mois. La venue d'*œdèmes* doit faire craindre elle aussi une aggravation de la situation. Ils sont entachés d'une mortalité importante, survenant dans 24 cas, ils n'ont épargné le malade que 2 fois. Dans 12 cas ils furent isolés, indépendants de l'ascite. Leur importance est très variable ; à côté des infiltrations importantes faisant plus ou moins corps avec l'ascite, on remarque des *œdèmes* blancs et mous des extrémités ou très localisés à la face ou aux paupières, *œdèmes* dont la signification serait peut-être particulière. Nous n'avons pu mettre en évidence un parallélisme rigoureux entre les *œdèmes* et les symptômes d'atteinte rénale. Certains sujets ne présentaient aucun trouble de l'excrétion urinaire, l'urée sanguine dans la plupart des cas était extrêmement basse, inférieure à la normale, ainsi qu'il apparaît souvent dans les grandes insuffisances hépatiques. L'âge de certains de nos malades ne les mettait pas à l'abri de défaillance circulatoire

et si on peut considérer que certains de ces œdèmes sont d'origine circulatoire, on doit cependant admettre que dans la majorité des cas, il s'agirait d'œdèmes purement hépatiques.

Il est à noter que la survenue d'ascite peut masquer la *DIMINUTION DE VOLUME DU FOIE*, qui est le symptôme le plus remarquable de l'ictère au cincophène. Ce signe de tout premier ordre doit faire l'objet d'une recherche systématique. Quel que soit l'aspect de l'ictère, l'atrophie du foie doit faire craindre l'aggravation brutale, et rarement réversible. Cette atrophie peut être précoce, parfois c'est même un des premiers signes qui attire l'attention du médecin (obs. VI...). Dans d'autres cas, elle suit une augmentation, quelque peu paradoxale à première vue, du volume hépatique (obs. CLIII...).

Quoi qu'il en soit, la rétraction du volume du foie est la traduction clinique d'une atteinte grave de l'appareil hépatique et doit faire réserver le pronostic tant immédiat que lointain.

Dans 50 % des cas d'ictère grave, on retrouve une *participation rénale* d'allure plus ou moins fruste. Le pronostic serait alors particulièrement défavorable, puisque 6 seulement de ces malades virent la guérison de leur ictère. Des altérations de l'appareil excréteur ont été objectivées dans 32 observations, soit sous forme d'une albuminurie modérée, soit par la présence de cellules épithéliales ou même d'une certaine pyurie. Des hématuries isolées ont été signalées par Rickets (obs. CXX), par Cabot (obs. C), par Lenzner et coll. (obs. CXVIII)... Les cas d'hépatonéphrite caractérisée sont rares, Stabilini et coll. (obs. CLXI), Esbach et Bérard (obs. X), de Gaujelac et Demarez (obs. XI) en ont rapporté un chacun pour leur propre compte. Ces malades sont décédés dans un tableau d'anurie. Dans ces 3 cas, on notait aussi un important syndrome hémolytique.

Les perturbations de la crase sanguine sont fréquentes. Il semble que dans certains cas l'insuffisance hépatique ne soit pas une explication entièrement satisfaisante.

Certes, un syndrome hémorragique est retrouvé assez fréquemment, comme dans notre observation I : Hématuries, hématoméses, gingivorragies, épistaxis, hématomes ou ecchymoses spontanées (obs. II, LXVII, XLV, CXXIII, CXXIV, XCII...). Symptômes retrouvés, soit isolés, soit associés. Ce sont certes des symptômes banaux que la déchéance hépatique et la gravité des ictères suffit à expliquer ; dans notre cas I, la prothrombine

est à 10 %, on a retrouvé dans quelques cas une certaine fragilité capillaire, il existe aussi du purpura (CXXVII) une augmentation du temps de saignement, un lacet positif (obs. I, III, XIII). Mais peut-être s'agirait-il aussi d'une note homogénique avec thrombocytopénie (obs. XIV) d'origine médullaire. D'autant plus que des signes de déchéance médullaire ont parfois été observés : allant de l'anémie hypoplastique à l'agranulocytose (Shapiro et Lehman), ou même à une légère panmyélophthisie (cas X ; 960.000 G.R., 2 érythroblastes, 4.000 leucocytes avec myélocytes). Sans vouloir rapporter toutes les anémies à une atteinte médullaire, nous noterons la fréquence relative du déficit en globules rouges, ainsi qu'une hyperleucocytose qui prouverait, elle, une intégrité médullaire satisfaisante.

ASPECT ANATOMO-PATHOLOGIQUE DU FOIE ET DES REINS DANS LES ICTERES AU CINCOPHENE

La sémiologie des accidents au cincophène s'explique facilement par l'anatomopathologie. Sur 84 décès, nous avons le résultat de 68 autopsies suivies pour la plupart d'examens histologiques. Dans la majorité des cas *le foie était considérablement atrophié*. Sur un ensemble de 50 pièces, le poids de 7 d'entre elles seulement était supérieur à 900 gr. Persons et Hardings, Andersen et Tison, Bryde signalent chacun un cas d'autopsie d'adulte où le poids du foie n'excédait pas 450 gr. Pour l'ensemble des cas considérés, la moyenne est cependant de l'ordre de 600 à 800 gr.

Les lésions d'atrophie jaune aiguë sont caractéristiques. La capsule du foie trop large est recouverte de granulations jaunâtres dont le diamètre varie de celui d'une tête d'épingle à celui d'un petit pois. A la coupe, on a un aspect bigarré où le jaune safran se mélange aux taches hémorragiques. La nécrose parenchymateuse est extrêmement importante ; son point de départ est centrolobulaire. Les zones nécrotiques, qui peuvent atteindre une surface considérable, sont constituées par des cellules plus ou moins altérées, dont les limites peuvent elles-

mêmes avoir disparues sous l'influence d'un processus autolytique. La périphérie du globule est le siège d'une hépatite diffuse; on peut encore retrouver la disposition régulière du cordon des cellules. Habituellement, celles-ci résument tous les stades de la dégénérescence graisseuse : grosses cellules formées par une gouttelette de graisse dont le noyau est picnotique ou en voie de disparition ; cellules granuleuses renfermant un pigment sombre. Une prolifération de canalicules biliaires néoformées ainsi qu'une abondance des leucocytes et des globules rouges envahissent les espaces portes. Le tissu conjonctif est hyperplasié et contient une infiltration remarquable de cellules rondes (Singer). On a signalé aussi la présence de cellules calcifiées (Horst, Merkel-Fisher-Wases). La progression de la nécrose dans la périphérie est illustrée par la coexistence de phases successives de dégénérescence. Dans certains cas le lobule n'existe plus que sous forme de charpente réticulée, vide de toute substance et formée de cloisons de fibrine. Le processus atrophique a une tendance particulière à atteindre à la purification totale des masses nécrotiques. Dans les formes subaiguës, on remarque un développement particulier du phénomène de sclérose, localisé surtout dans les régions périportales et formé de fibrilles jeunes pauvres en collagène. Un fait remarquable est la fréquence des processus de régénération cellulaire à partir des zones épargnées par la nécrose initiale. Cet état de chose ne se rencontrerait pas, selon Lucké d'une part et Wood d'autre part, dans les lésions provoquées par les hépatites épidémiques aiguës et serait caractéristique des intoxications médicamenteuses. C'est ce mécanisme de réparation qui aboutit aux formes de cirrhose toxique.

La participation rénale est fréquemment retrouvée dans les examens post-mortem. Si les cas de néphrite aiguë sont exceptionnels, les glomérulites subaiguës ne sont pas rares. Les tubes excréteurs du rein sont souvent atteints, surtout dans leur portion basale et renferment une quantité anormale de calcium et de bile. Les cellules épithéliales de ces tubes présentent des altérations nucléaires et des phénomènes de dégénérescence hyaline avec des microvacuoles, sensiblement identiques à ceux trouvés dans le foie (Cattan et coll.) ; Löwenthal a même noté une infiltration rénale diffuse faisant penser à une néphrose albuminoïde (Stabilini).

Certains auteurs ont souligné la fréquence des autopsies où le myocarde semblait lui-même atteint de dégénérescence graisseuse.

L'identité à peu près constante des lésions anatomiques observées a conduit à demander leur reproduction aux méthodes expérimentales. Malheureusement, les résultats obtenus n'ont pas permis d'en tirer d'incontestables déductions pathogéniques.

Les lésions hépatiques retrouvées chez le chien ou chez le rat sont identiques à celles de l'homme. Seul le lapin semble d'emblée réfractaire au cincophène (Myers et Goodmann).

Les zones de nécrose sont importantes. La disparition de l'aspect trabéculaire normal et l'envahissement par du tissu de sclérose a été retrouvé par la plupart des auteurs après Barbour et Fisk ; l'aspect obtenu serait identique à celui provoqué par le phosphore ou le chloroforme.

Le point de départ des phénomènes lytiques serait, comme chez l'homme, centro-lobulaire, contrastant avec l'aspect de dégénérescence graisseuse de la périphérie du lobule (Churchill et von Wagoner).

La voie intraveineuse utilisée par Johnson provoqua les mêmes dégâts hépatiques chez le chien.

Quelques expérimentateurs, soulignant la nécessité d'utiliser chez les animaux des doses de cincophène si considérables, estiment qu'elles n'ont plus aucun rapport avec la posologie habituelle (Lehman et Hanzlick, Reichle, Klempereur). La dose mortelle chez le chien serait, rapportée à un homme de 60 kg., de l'ordre de 36 gr. par jour (Myers et Goodmann). Les doses léthales sont donc très élevées : chez la souris, de 0.28 gr./kg. ; chez le chien, de 0,60 gr./kg. et pour le rat, de 1 gr./kg.

Les lésions hépatiques ne sont d'ailleurs pas de même importance chez des animaux soumis aux mêmes conditions d'expérience. Les travaux de Merkel sont à cet égard intéressants, d'autant plus que la dose d'atophan qu'il injecte à ses 16 cobayes correspond à la posologie de la thérapeutique habituelle. Il introduit quotidiennement par la voie musculaire 0,25 gr. d'atophan. Au bout de 2 injections apparaissent chez la plupart des cobayes des signes nets d'intoxication, qui disparaissent après 24 heures. L'expérimentation est arrêtée après 4 injections. A ce moment, 3 animaux sont décédés, dont 2 après

n'avoir reçu que 2 piqûres ; les autres cobayes sont sacrifiés. Dans tous les cas on retrouve des aspects de dégénérescence graisseuse plus ou moins marqués et dans onze cas, des zones de nécrose irrégulièrement dispersées dans les lobules hépatiques. Le myocarde et les tubes excréteurs des reins présentent aussi des lésions d'atteinte cytologique.

Radwin et Lederer retrouvent dans la moitié des cas de leurs expériences sur les rats des lésions hépatiques du type atrophique, qui seraient d'autant plus prononcées dans les séries soumises à un régime pauvre en hydrate de carbone.

La pauvreté en glycogène des cellules hépatiques, déjà remarquée par Merkel, est soulignée par Fischler, qui admet la possibilité d'une affection glycoprive, un peu identique aux nécroses hépatiques retrouvées dans la scarlatine ou dans la fièvre typhoïde.

Les conclusions de Klinge (discussion des expériences de Merkel) sont encore plus catégoriques, puisqu'il admet que cette autolyse hépatique, où l'on retrouve des cellules calcifiées dans un ensemble pauvre en glycogène, ressemble fort aux lésions du foie observées dans les accidents allergiques.

De toutes façons, la plupart des expérimentateurs sont d'accord pour admettre une action du cincophène sur le foie (Shoji, Deutsch, Straub, Kettler, Beckerman), mais ni les conditions d'action, puisqu'elle ne semble pas constante, ni le mécanisme n'ont été élucidés par l'expérimentation.

CHAPITRE IV

ETIOLOGIE DES ICTERES AU CINCOPHENE

La diversité des aspects cliniques, la variabilité des prodromes et l'évolution imprévisible des cas d'ictères au cincophène rapportés ici, nous ont conduit à tenter de retrouver des rapports constants entre les accidents et certains facteurs particuliers de leur étiologie.

I. — INFLUENCE DE L'ÂGE ET DU SEXE DES SUJETS.

Il n'apparaît pas que l'âge des malades soit d'une importance particulière quant au déclenchement des accidents. Si plus de la moitié des observations recueillies concernent des malades âgés de 45 à 70 ans, c'est peut-être dû uniquement qu'à cette époque de l'existence la fréquence des affections rhumatismales atteint son optimum et que, corrélativement, la consommation de cincophène est à son maximum. Le nombre de décès n'est d'ailleurs pas fonction de l'âge du malade. Certes, chez le vieillard, l'intervention d'affection intercurrente ou de défaillance circulatoire ou respiratoire grève plus lourdement la mortalité. Mais compte tenu de ces facteurs généraux, on observe que, proportionnellement, le nombre de décès est plus élevé chez le jeune adulte, comme si l'apparition de l'ictère était le témoin de l'abandon des dernières résistances de l'organisme. Mac Bryde cite le cas d'un garçonnet de 10 ans (Obs. CLIII) décédé rapidement dans le coma hépatique. D'autres sujets ne dépassaient pas 30 ans : celui de Sherwood avait 27 ans, de Ross 26 ans, d'Elliot 24 ans, d'autres plus jeunes encore (Obs. XI, LVIII, XXXV). La malade de Bogen n'avait que 19 ans. Ils firent tous des ictères graves avec une très forte mortalité, alors que chez des sujets plus âgés, la rétrocession fut beaucoup plus fréquente.

La plupart des statistiques portant sur un chiffre de cas élevé, insistent sur le plus grand nombre d'accidents au cincophène survenant chez la femme que chez l'homme. La proportion pour Bryce est de 44 hommes pour 69 femmes. Palmer-Woodal et Wang estiment le tribut féminin à 60 %.

Mais bien que dans notre travail l'effectif féminin atteigne 55 % de l'ensemble des ictères au cincophène, nous ne pensons pas que ce facteur présente un intérêt particulier. Déjà il a été démontré que l'élément féminin est plus fréquemment atteint de troubles vésiculaires ou hépatiques que l'homme. De plus, il est indéniable que les affections rhumatismales sont plus nombreuses chez elles.

Il se peut donc que les ictères au cincophène soient favorisés, d'une part, par la plus grande fréquence des affections rhumatismales, et d'autre part, par une fragilité particulière du système hépatovésiculaire. L'hypothèse d'un terrain endocrinien particulier expliquerait en partie le chiffre plus élevé et la sévérité particulière des réactions au cincophène chez la femme.

II. — INFLUENCE DE LA QUANTITÉ DE MÉDICAMENT INGÉRÉE DE LA DURÉE DU TRAITEMENT ET DE LA VOIE D'ADMINISTRATION SUR LES ACCIDENTS.

La plupart des accidents médicamenteux sont fonction d'une posologie inconsidérée.

Il semble qu'il ne soit pas possible de déterminer un rapport entre les ictères et la quantité de drogue ingérée. Des doses incroyablement variées de cincophène peuvent déclencher des accidents tout aussi dramatiques. Les malades cités dans nos observations mortelles I et IV n'avaient utilisé que des doses faibles de médicament puisqu'elles ne dépassaient pas 3 gr. Le sujet soigné par Lenzner et coll. (Obs. CXVIII) n'avait pris qu'une dose unique de 2 gr. de cincophène.

Le cas princeps rapporté par Worster Drought était apparu après prise quotidienne de 1 gr. pendant 6 jours. Celui de Weir et Comfort après sept prises quotidiennes de 0,50 gr. Celui de Palmer et coll. après 7 gr. absorbés en 7 jours. Cachin et Piard en 12 jours 10 gr.

Il apparaît donc que ces doses tout à fait anodines ne les

mirent pas à l'abri d'accidents graves. Le malade de Lowenthal avait suivi scrupuleusement les recommandations de Graham, concernant l'utilisation du médicament par période d'alternance de 4 jours.

Les observations rapportées par Elliot, Lind, Reah et Rabinowitz concernent des sujets qui décédèrent alors que les doses employées ne dépassèrent pas 10 gr. Dans d'autres cas nous remarquons l'usage de doses minimales réparties parfois irrégulièrement sur plusieurs semaines. L'un des malades de Rickets mit quatre mois pour prendre 8 gr., l'autre un mois pour 5 gr.

Souvent ces doses indubitablement en deçà de tous risques de toxicité par elle-mêmes se sont révélées donner des accidents fatals. Dans 23 % de nos décès il ne fut pas possible de retrouver dans les antécédents des malades l'absorption de doses supérieures à 20 gr. de cincophène.

Il est à remarquer cependant que dans la majorité des cas où la quantité ingérée fut peu élevée, les ictères n'eurent pas de suite fâcheuse.

Par contre, à l'autre extrémité de l'échelle, on a signalé des quantités de médicament fantastiques. La malade de Hench avait pris en quelques années plus de 500 gr. de cincophène. Reichle rapporte l'ingestion en 2 ans de 350 gr. de drogue (Obs. LIX). Ces sujets ne sont pas exceptionnels puisqu'on trouve 300 gr. (Obs. CIV), 200 gr. (Obs. XVIII), 270 gr. (Obs. XXXVII), 160 gr. (Obs. CXXV), 150 gr. (Obs. LVI), 120 gr. (Obs. LVII) et pas mal de malades approchèrent les 100 gr. Si en regard de ces excès le nombre de rétrocessions fut à peu près nul, on doit remarquer pourtant que les accidents ne survinrent que tardivement alors que d'importantes quantités de cincophène avaient été parfaitement tolérées. Généralement, les malades mirent de 2 à 6 mois pour absorber ces hautes doses.

La plus grande partie des ictères soit graves, soit bénins, relève de doses courantes, comprises entre 20 et 60 gr. et réparties sur des périodes de 3 à 8 semaines.

Le mode d'administration le plus habituel concerne la voie orale.

La voie veineuse a été employée surtout lors de l'utilisation de la biloptine (cincophène + iode) pour les explorations radio-

graphiques de la vésicule. Bien que les doses utilisées fussent assez considérables, de l'ordre de 5 gr. en injection unique, on est surpris de ne trouver que 2 décès sur 6 cas. La malade de Braun reçut pendant 35 jours des injections intraveineuses de cincophène associé à du salicylate de soude, elle guérit de son ictère en 3 mois.

Les injections parentérales furent plus nombreuses et n'entraînèrent pas d'issue fatale. La malade de Glover en reçut sept à intervalles variables.

La combinaison de la voie orale avec la voie parentérale est fréquente.

Elle est signalée par Fuentes chez un de ses malades, retrouvée dans l'observation remarquable de Stabilini et coll. Si dans le premier cas l'ictère fut léger, dans l'autre c'est un véritable tableau d'accident anaphylactique, favorisé par l'intervalle des injections, qui emporte le sujet. Il ne paraît donc pas, même si les accidents sont plus brutaux, que les voies veineuse ou parentérale, entraînent un plus grand nombre d'incidents.

L'apparition capricieuse des accidents est ainsi confirmée. Il est difficile d'établir une corrélation entre ces différents facteurs étudiés et la survenue d'ictère au cincophène.

III. — APPARITION DES ACCIDENTS EN FONCTION DE L'ARRÊT DU TRAITEMENT.

Le moment d'apparition des premiers symptômes est variable. Au cours même de la crise peuvent survenir les signes avant-coureurs, anorexie, malaises, fatigabilité, petites douleurs épigastriques, soit même un ictère léger et passager. Dans la plupart des cas, d'eux-mêmes, les patients suspendent le traitement (Obs. IX, XCII, LXXIII). La malade de Fiessinger continua pendant dix jours encore après l'apparition de l'ictère à prendre son médicament. Pearsons et Hardings rapportent 2 cas où les malades poursuivirent la thérapeutique malgré les troubles digestifs et l'ictère léger qui étaient apparus. Chaque fois, le malade décéda d'un ictère grave, comme si l'ignorance de ses symptômes avait annihilé les défenses de l'organisme.

Plus habituellement, les premières réactions pathologiques succèdent à la fin du traitement. Dans les cas de prise unique

de cincophène, l'ictère est très précoce. Il survient dans les 24 heures, chaque fois que le patient présente des signes d'intolérance aux injections ou ingestions pour cholécystographie (Hitzenberger, Schwarz, Singer). Ceux signalés par Pribram se déclenchèrent eux aussi le lendemain de la radiographie vésiculaire. La malade de Kingreen eut, elle, à subir une anesthésie à l'éther après l'examen radiographique et la jaunisse débuta 12 heures plus tard. Elle rétrocéda d'ailleurs en trois mois (Obs. XXXIII).

C'est aussi très rapidement après une prise unique de 2 gr. de cincophène chez une malade sans antécédents hépatiques, qui n'avait jamais auparavant utilisé de ce médicament que l'ictère survint, prenant une allure ascitique et emportant en dix jours la malade de Lenzner et coll. (Obs. CXVIII).

Pour Cattan, Carasso et Dausset, le délai ne fut que de 4 jours. Un grand nombre d'observations rapporte cette précocité d'apparition des symptômes pathologiques.

Il est certain, par contre, que lorsque le sujet a déjà été sensibilisé à la drogue, les troubles qui suivent la reprise du médicament se déclenchent extrêmement rapidement.

Quelquefois le temps de latence peut être plus long : deux semaines dans les cas de Reah, Fuentes, Winfield ; trois semaines chez Fink ; atteignant un mois même. Il fallut attendre deux mois avant que le sujet de Cain, Facquet et Blonde ne vit surgir sa jaunisse. Nous ne ferons que rapporter, sans la retenir, l'affirmation de Bloch et Rosenberg, qui dirent avoir attendu neuf mois après l'arrêt du traitement pour que débute l'atrophie jaune aiguë du foie d'une de leur malade.

Ce facteur temps est donc très inconstant, il apparaît que le plus habituellement les premiers prodromes d'intolérance se manifestent dans les sept à dix jours qui suivent l'arrêt de la drogue.

Willcox a le premier attiré l'attention sur ce facteur assez particulier ; il l'a comparé à l'effet retard du chloroforme, où des signes brutaux d'intolérance font suite à une longue période de calme.

IV. — INFLUENCE DES ANTÉCÉDENTS HÉPATO-VÉSICULAIRES.

La question a été soulevée de l'intégrité organique préalable des sujets ayant présenté des ictères au cincophène, tout particulièrement en ce qui concerne l'appareil hépato-vésiculaire. Certains auteurs ont même rejeté la responsabilité des accidents sur l'existence de troubles hépatiques antérieurs.

Effectivement, un certain nombre de sujets avouaient des antécédents d'hépatisme. L'éthylisme a été reconnu dans cinq cas par les malades (Obs. LXII, CXIII, CLIV, LXXXVII, XXXIV) et on enregistra dans cette catégorie deux décès. L'expérience prouve, compte tenu de la psychologie des malades, que l'imprégnation alcoolique est certainement plus importante et plus fréquente que ne le laissent supposer les aveux des sujets interrogés. Il est indubitable aussi que l'on retrouve une certaine proportion de petits lithiasiques, ne serait-ce que dans les cas où l'ictère a suivi la préparation pour cholécystographie, justifiée par l'aspect clinique des malades. L'intervention a parfois permis de retrouver des calculs vésiculaires (Obs. LXXVI...), mais aussi l'ictère n'a pu survenir qu'après l'acte chirurgical, peut-être favorisé par lui (Obs. XXXIII...).

Ce ne sont pourtant pas là les cas les plus fréquents, puisque, bien que recherchés systématiquement, par un grand nombre d'observateurs, l'absence de toute altération hépatique antérieure a été soulignée. Même en tenant compte des relations succinctes où cette recherche n'est pas mentionnée, le nombre de malades présentant des antécédents digestifs au sens large du terme ne dépasse pas 10 % de l'ensemble des cas.

Nous citerons cependant l'opinion de Rawls, Gruskin et coll., qui, pratiquant des intradermo-réactions à l'atophanyl chez 50 sujets non sélectionnés, ont remarqué que 73 % des sujets à intradermo positive offraient des tests hépatiques troublés. De plus, 67 % des malades qui présentèrent de petits troubles toxiques au cours d'un traitement expérimental, montraient, avant toute ingestion de cincophène, une perturbation biologique des fonctions hépatiques, contre seulement 35 % de ceux qui supportèrent la médication sans inconvénient.

L'intérêt de cette expérience ne fait aucun doute, mais nous ne pensons pas qu'elle suffit à expliquer l'origine des accidents, étant donné que cette notion ne se retrouve pas entièrement dans l'examen des cas qui nous sont offerts.

De plus, le pronostic ne nous paraît pas aggravé chaque fois que la non intégrité de l'appareil hépato-vésiculaire a été retrouvé dans les antécédents des malades. En effet, que ce soit chez les alcooliques avoués ou chez les lithiasiques reconnus, la mortalité n'est pas supérieure aux cas où l'ictère fut simplement bénin : huit décès contre neuf rétrocessions chez ces malades. Même les formes avec ascite ne frappèrent pas plus lourdement ces malades et épargnèrent même les sujets éthyliques, ce qui semble assez curieux.

Le rôle néfaste des interventions, aussi bénignes soient-elles, est cependant mis en évidence. S'agit-il bien uniquement de l'effet de l'anesthésie, comme certains auteurs le pensent ; ou ne faudrait-il pas incriminer le choc opératoire en lui-même. Winfield (Obs. XCII), Reichle (Obs. LVIII) et Rabinovitch (Obs. LIII, XXIX) notent avec intérêt que leurs malades subirent une *amygdalectomie* entre la fin d'un traitement au cincophène et le début des troubles ictériques. Il s'agit certainement là d'une notion à retenir. Naturellement, l'ensemble des médecins déconseille toute intervention au cours de l'ictère qui ne serait pas absolument indispensable. Les exemples de Rickets et de Bogen en démontrent les funestes effets.

La sérologie a été systématiquement recherchée chez ces ictériques, seul un malade eut un Wasserman positif (Obs. LXIX).

Les antécédents rénaux n'ont pas été établis assez fréquemment pour que nous puissions en tirer des conclusions d'ensemble, mais il n'apparaît pas chez les sujets où ils ont été mentionnés qu'ils présentent, tout au moins au départ, un intérêt particulier.

S'il paraît logique que les altérations hépatiques ou vésiculaires préalables soient des facteurs fragilisant les malades au cincophène comme d'ailleurs à toute agression, elles ne nous paraissent ni indispensables, ni déterminant le pronostic ou l'évolution.

Quoi qu'il en soit, nous insistons sur le fait que la quasi totalité des malades sont des sujets rhumatisants ou « arthritiques » utilisant le cincophène soit comme médicament de fond, soit comme traitement de la douleur, où il présente d'ailleurs une efficacité réelle. C'est peut-être dans la coalition de ces deux éléments — le cincophène et le terrain rhumatismal — qu'il faudrait rechercher l'origine des ictères.

CHAPITRE V

PHYSIOPATHOLOGIE DES ACCIDENTS AU CINCOPHENE

La difficulté de trouver l'explication satisfaisante aux accidents par le cincophène a conduit à envisager plusieurs théories possibles. La plus ancienne en date est celle d'une intoxication chimique semblable à celle provoquée par le benzène, le chloroforme ou le toluène.

THÉORIE TOXIQUE

Peut-on incriminer un processus chimique d'intoxication hépatique ? Mennecier, dans sa thèse, a déjà écarté cette possibilité. Nous ne pensons pas, compte tenu des acquisitions récentes et des connaissances plus vastes des processus d'intoxication dus surtout au développement de la pathologie du travail, pouvoir considérer cette théorie avec plus de faveur.

Il est difficile d'incriminer un défaut de préparation ou une altération du produit, étant donné l'universalité des accidents, la répartition géographique et leur distribution dans le temps. Les accidents ictériques se produisent aussi bien avec les préparations commerciales les plus différentes qu'en association avec les produits les plus variables.

La présence de chaîne latérale différente selon les produits utilisés a conduit Wilcox et Rake à accuser la parenté du noyau quinolique avec le radical benzénique, dont il ne diffère que par l'adjonction d'un radical pyridique. Sutton conteste cette opinion, affirmant que : « Ni le benzène, ni la quinoléine, ni les phénols ne produisent de jaunisse, même à fortes doses ». Il suggère la possibilité de la transformation dans l'organisme de la phénylquinoléine en composés nitrés ictérogènes sembla-

bles au nitrophénol, dinitrophénol, nitrobenzène, et surtout nitrobenzol et trinitrotoluyène, qui produisent tous des ictères. Mais, ainsi que le remarque Mennezier, ces produits donnent plus souvent un pseudo-ictère qu'un ictère véritable. Il montre d'autre part que la formule chimique de l'acide phénylquinoléine carboxylique est différente de celle des composés ictérogènes de la série aromatique. « L'élément azote ne figure pas dans la constitution du cincophène de la même façon que dans la formule de ses composés nitrés ; il n'est pas fixé de la même manière sur le noyau aromatique. Il est malaisé de se représenter comment, intracyclique, il pourrait quitter sa position sans désintégrer complètement la molécule ». D'ailleurs les expériences d'intoxication par le toluyène diamine réalisées par MM. Chabrol, Busson et Mennezier démontrent des effets tout différents de ceux de l'atophan : quelques heures après l'ingestion de ce poison, le volume de la bile augmente très légèrement, mais cette cholérèse est éphémène, alors que l'on sait que le cincophène entraîne une excrétion biliaire remarquable durant plusieurs heures. L'expérience fut complétée par une injection de phénylquinoléine aux animaux intoxiqués par la toluyène diamine, injection qui réveilla l'excrétion des pigments biliaires.

Sherwood, frappé par le nombre de cas où apparaît une participation rénale, se demande si en effet ce ne serait pas une atteinte rénale initiale par le cincophène qui entraînerait l'accumulation dans l'organisme de doses suffisantes pour provoquer une lésion hépatique secondaire. Cette perturbation des fonctions urinaires ne se retrouvant que dans un nombre restreint de cas, élimine une telle hypothèse pathogénique.

THÉORIE INFECTIEUSE

La possibilité d'une coïncidence fortuite entre la survenue de l'ictère et l'absorption d'atophan a été soulevée par quelques auteurs. Il ne s'agirait alors que d'un virus ictérogène de rencontre. « Comme l'individu normal, le cirrhotique ou le rhumatisant qui absorbe des cachets d'atophan peut récolter accidentellement un ictère » (Chabrol). On a même suggéré que les douleurs articulaires précédant l'ictère pourraient bien n'être que des algies à allure rhumatismale rencontrées dans la phase

pré-ictérique de certaines hépatites épidémiques (Caroli). Le fait que la plupart de nos malades souffraient de rhumatismes depuis de longues années, l'absence de splénomégalie — constante dans les hépatites épidémiques — ne nous permet pas de retenir cette interprétation. En tout état de cause, seule l'identification de l'agent causal, le virus épidémique, serait en mesure de confirmer cette hypothèse. Fuentes estime d'autre part que l'on peut écarter délibérément l'intervention de virus A ou B dans les cas où la drogue a été utilisée dans les cinq mois qui précéderent l'ictère.

Nous pensons pour notre part que la mortalité élevée des ictères au cincophène, qui atteint 50 % des cas, ne permet pas de les classer dans une même catégorie que les ictères graves infectieux, où la mortalité ne dépasse presque jamais 1 %.

THÉORIE ALLERGIQUE

L'existence d'éruption urticaire, d'œdème de Quincke, d'arthralgie ou le début explosif de l'ictère semblent des arguments cliniques en faveur de la théorie allergique ; la richesse des observations qui signalent l'apparition d'une sensibilité acquise aux dérivés du cincophène est aussi en faveur de cette dernière hypothèse. Dans nombre de cas, une première administration de médicament est supportée sans inconvénient et c'est la reprise après un intervalle libre variable qui déclenche les accidents. Les observations de Worster Drought, de Quinck, de Weir et Jordan sont caractéristiques à cet égard ; dans l'une, il suffit de 0,50 gr. trois semaines plus tard pour faire apparaître un ictère intense, dans l'autre, une tablette de cincophène dix jours après déclencha une éruption scarlatiniforme avec œdème de la face et ictère. Weir et Jordan citent une malade où un prurit généralisé apparut après chaque prise de médicament, une troisième cure un mois plus tard déclenche un ictère dont l'évolution sera fatale. Cain, Faquet et Blonde rapportent un cas où 1,50 gr. absorbé deux mois après la guérison d'un ictère au cincophène fait apparaître immédiatement une élévation de l'index ictérique et de la bile dans les urines. L'enfant de 10 ans de Mac Bryde avait pris irrégulièrement du cincophène comme antigrippal pendant plusieurs semaines, il décède quelques jours après un ictère provoqué par une reprise de 1,50 gr. Les

observations de Houck et Tizon (obs. IX), celles de Cattan, Cornillot et Dausset (obs. XIV), celle de de Gaujelac et Demarez (obs. XI), de Tak (obs. LXVI), de Sulton (obs. LXII), de Cabot (obs. I), de Walker, de Weis et Comfort et de Rabinowitz (obs. XXX) sont elles aussi caractéristiques. L'intervalle libre entre la cure initiale et la prise déclenchant les phénomènes d'intolérance peut varier de quelques semaines (obs. XV, LVIII) pour atteindre un an ou plus (obs. LIX, IX). Les doses sensibilisatrices peuvent être très minimes, quelques cachets, ou au contraire atteindre des quantités importantes. Les doses de « rappel » sont généralement très faibles, dans les cas les plus classiques elles se limitent à quelques grammes. Nous pensons que l'irrégularité et la discontinuité dans le traitement sont des facteurs aggravants. L'extrême variabilité de ces données, ainsi que la diversité des facteurs étiologiques, nous paraît être un argument favorable à une conception allergique.

La sensibilisation première n'est pas toujours retrouvée, le malade ayant souvent une souvenance très imprécise de la nature ou de la dénomination des thérapeutiques antérieures. On peut supposer que certains sujets avaient déjà ingéré antérieurement de l'acide phénylcinnophénique, étant donné la multitude de produits qui renferment cette drogue et dont l'usage est courant à l'étranger sous forme d'antirhumatismal, d'antinévralgique ou d'antigrippal.

Dans d'autres cas, nous trouvons des sujets poly-intolérants dont les réactions sont vives et ne sont pas limitées à un seul allergène. Les antécédents de ces malades recèlent la notion d'un terrain quelque peu particulier, soit asthmatiques anciens (obs. IX, CXXXIX, LII), soit individus sujets à des poussées d'eczéma ou de dermite sans causes apparentes (obs. CXIV, VIII), de plus l'intolérance à la chimiothérapie se retrouve d'une manière assez large, puisque certains malades ont présenté antérieurement de violentes réactions au salicylate ou à l'acide acétylsalicylique (obs. CXIX). Le malade de Boros est un exemple intéressant de cette polysensibilisation : sujet allergique présentant tous les ans de violents coryzas en août. Une petite dose d'atophan déclenche ictère et éruption prurigineuse. Ce rhume des foin ne se manifeste pas pendant l'évolution de l'ictère, mais réapparaît dès la guérison. Le sujet est trouvé hypersensible au pollen.

La mise en évidence de cette sensibilisation soit acquise, soit innée, a été tentée par plusieurs auteurs. Les malades de Houck et Tizon et de Boros ont réagi positivement à une intradermo-réaction à l'atophanyl, par contre celui de Cain, Facquet et Blonde, bien qu'ayant fait un ictère important, n'a pas présenté de réaction allergique. Dans un essai de systématisation, Rawles, Cruskin et coll. ont élargi leur expérimentation à 50 sujets non sélectionnés. Ils ont établi une relation entre la tolérance à l'atophan et les réactions dermatologiques de sensibilité. Alors que 60 % des sujets ont présenté des signes de toxicité, 58 % seulement ont eu des réactions à l'intradermo. Il est à noter que dans neuf cas, les réactions ont été relativement sérieuses et que d'autre part, si les vomissements, les nausées, les troubles nerveux et les éruptions furent fréquentes, par contre on ne nota pas d'ictère. Ils conclurent à l'insuffisance des tests allergiques pour la prévention des accidents, puisque 5 malades (soit 10 %) dont les tests étaient négatifs, présentèrent de l'urticaire ou un rush scarlatiniforme. Effectivement les réactions non ictérogènes au cincophène sont retrouvées fréquemment. Davies rapporte que 22, soit 11 % d'un lot de 200 malades non sélectionnés, se plaignirent après usage d'atophan de petits troubles digestifs ; dans 5 cas la reprise du médicament entraîna chaque fois l'apparition d'urticaire et dans trois autres cas, c'est l'importance des troubles nerveux qui fit cesser la thérapeutique. Dans leur travail, Weir et Combort relèvent deux cas d'intoxication à forme cirrhotique où l'ictère ne fut pas objectivé par la coloration des téguments, alors que les tests biologiques laissaient supposer son existence. Bloch et Rosenberg ont aussi vérifié à l'autopsie deux cas d'atrophie subaiguë du foie sans ictère survenue après reprise de médicaments, alors que les traitements antérieurs avaient été bien supportés. Dans les mêmes conditions, Sugg rapporte dix autres cas où les réactions cutanées furent assez sévères pour entraîner deux décès, sans apparition de jaunisse.

Il semble que l'on ne puisse négliger dans l'étude des ictères au cincophène ces cas de réaction anictérique, étant donné qu'ils tendraient à prouver que les sujets intolérants au cincophène sont moins rares qu'ils ne le paraissent. Il n'est peut-être pas sans intérêt non plus de considérer la relation entre l'apparition des accidents chez les malades rhumatisants et le terrain

si particulier de ces sujets. Déjà en 1935, Landsteiner suppose, bien que les anticorps n'aient pu être mis en évidence, qu'un mécanisme antigénique pourrait fort bien expliquer cette hypersensibilité au médicament. La tendance actuelle, qui rapporte à l'immunologie une grande partie de la pathogénie, donne à cette conception une importance toute particulière.

Cette notion pathogénique paraît séduisante. Elle rejoint l'opinion de Stabilini et coll., qui rapportent un cas de choc anaphylactique intense dont le processus est presque expérimental. Quelques années plus tôt, leur malade avait ingéré du cincophène. L'injection intraveineuse, puis intramusculaire, à 15 jours d'intervalle, sensibilise le sujet, qui présente une réaction thermique importante. Une nouvelle piqûre à dose réduite, deux semaines plus tard, détermine un choc impressionnant avec coma, syndrome hémolytique et anurie terminale. L'autopsie montre une infiltration graisseuse intense de tous les organes, qui serait expliquée pour les auteurs par une mobilisation des lipides hépatiques accumulés dans les lobules sous l'influence de la brutalité de l'agression. L'importance du choc se retrouve dans l'hyperhémolyse splénique et dans la baisse de la résistance globulaire montrée par les examens de laboratoire.

CHAPITRE VI

PRONOSTIC

Quel que soit l'aspect premier de l'ictère, le pronostic doit être extrêmement réservé dès qu'une notion de cincophène ou de ses dérivés est retrouvée dans l'étiologie.

Dans les sept observations originales que nous rapportons ici, nous avons enregistré quatre décès. Sur les sept autres cas français publiés à ce jour, quatre aussi eurent une terminaison fatale.

Dans l'ensemble, la mortalité est élevée, puisque sur les 160 cas relevés dans ce travail, il n'y a pas moins de 84 décès. Même si nous tenons compte que l'un des malades est décédé de choc transfusionnel, trois autres de suites opératoires, la mortalité globale atteint 50 % des cas. Comfort signale d'ailleurs que la mortalité opératoire est beaucoup plus forte chez ces malades, puisqu'il estime qu'elle atteint 13 % des opérés. Tous les auteurs sont d'accord à admettre une proportion fatale de même ordre de grandeur. Palmer et Woodal l'estiment à 46,8 %. Weir et Comfort à 51 % sur un total de 117 cas. En Allemagne, Lassen trouve 43 % de morts sur une centaine de cas d'ictère au cincophène. Fuentes, dans sa statistique personnelle portant sur 7 cas, trouve une mortalité de 17 %, mais il ne l'estime pas moins, dans l'ensemble des cas, située entre 47 et 57 %.

THERAPEUTIQUE

L'aspect histologique des lésions du parenchyme hépatique explique la portée limitée de la thérapeutique.

Seules les formes dont l'évolution paraît d'emblée bénigne semblent en bénéficier avec quelque profit.

La plupart des auteurs préconisaient des injections de sérum glucosé associé à de petites doses d'insuline.

Les extraits hépatiques à fortes doses, les transfusions de sang frais ou de plasma trouvent leurs indications dans les formes sérieuses avec ascite. Les protecteurs de la cellule hépatique seront utilisés avec intérêt, ainsi que la vitamine C et la vitamine K. Fuentes a préconisé l'emploi d'un régime riche en protides et en glucides, mais pauvre en lipides.

Il apparaît que devant la gravité de l'affection et son évolution imprévisible, tous les moyens doivent être mis en œuvre dès que le diagnostic d'ictère au cincophène est posé.

Il n'existe pas d'antidote spécifique au cincophène et le traitement se résume à celui qui est préconisé dans les ictères. Peut-être, compte tenu de l'hypothèse d'une étiologie allergique, y aurait-il quelque intérêt à utiliser les médicaments désensibilisants que l'arsenal thérapeutique met actuellement à la disposition du praticien.

PROPHYLAXIE

Depuis que les premiers cas de troubles par absorption de cincophène ont été publiés, partisans et adversaires de cette drogue ont eu l'occasion de s'affronter, notamment aux Etats-Unis.

Cependant Snyder, Traeger et Zoll, affirmèrent avoir traité en 10 ans plus de 2.500 malades avec des dérivés du cincophène sans avoir constaté d'ictères. Il apparaît cependant que les sujets étaient examinés tous les trois jours et que ceux susceptibles de présenter des tares hépatiques ou digestives avaient été éliminés du bénéfice de ce traitement.

Eaton, de New-York, est de même avis et cite 6.000 injections de cincophène sans accident ictérique, mais avec les mêmes précautions.

Si Snyder conseille néanmoins de suivre les malades et de les examiner tous les trois jours pendant les deux premières semaines du traitement, Graham pensait diminuer le danger en recommandant de n'utiliser le médicament que par périodes de 4 jours avec arrêt équivalent.

Tous les auteurs sont cependant d'accord, y compris les partisans de l'innocuité du médicament, pour ordonner *l'arrêt immédiat aux premiers signes d'intolérance*.

Comfort soulignait le danger accru lorsqu'il y avait déjà eu un traitement antérieur au cincophène et recommandait de s'abstenir de tout acte opératoire chez les sujets ayant présenté des intoxications à l'atophan, la mortalité étant terriblement élevée (13 %).

Palmer et Woodal allèrent jusqu'à affirmer : « Il n'y a pas de technique d'absorption du cincophène sans danger ».

Nous pensons en effet comme eux que n'importe quel sujet peut présenter à un moment ou à un autre de son existence une réaction ictérique au cincophène, soit par le fait d'une sensibilisation antérieure inapparente, soit par le fait d'une réaction allergique due à des modifications de son terrain.

Nous ne pensons pas que la rareté des relations soit un argument en faveur de l'innocuité du produit. Certes, la consommation est énorme, White l'estime en 10 ans aux U.S.A. de l'ordre de 660.000 livres. En regard, le nombre des décès par atrophie jaune aiguë du foie est infime, elle est de l'ordre de 0,74 ‰ par rapport à la mortalité globale des U.S.A. et les ictères au cincophène n'en représentent eux-mêmes qu'une partie.

Nous remarquons que si dans nos observations le nombre de cas mortels atteint 50 %, il se peut qu'ils soient dus aux conditions particulières de l'hospitalisation. Il est probable que nombre de cas de décès par ictère ne soient pas rapportés à leurs causes exactes, compte tenu de la difficulté à rechercher dans les annanèses la notion de médicament à base de cincophène.

D'autre part, la diversité des tableaux cliniques induit facilement à l'erreur, un des symptômes dominants entraînant le diagnostic, surtout quand il est requis pour des statistiques administratives.

Il est certain que, dans les cas où l'évolution entraîne la rétrocession de l'ictère, la notion étiologique précise est parfois inaperçue.

Les acquisitions de la thérapeutique doivent permettre de restreindre l'utilisation du cincophène à des indications bien précises, justifiées par l'échec des autres possibilités médicamenteuses.

De toutes façons, il est indispensable de n'utiliser les dérivés du cincophène que sous surveillance médicale sérieuse et après avoir éliminé toutes possibilités de réactions individuelles et s'être assuré de l'intégrité de l'appareil hépatique dans sa conception la plus large.

L'utilisation du cincophène doit être prudemment limitée chez les asthmatiques et chez les malades présentant des signes de sensibilisation. Il y a intérêt à ne pas prescrire cette drogue chez les individus sujets à des poussées d'eczéma ou d'urticaire.

D'une manière générale, le cincophène ne devrait être délivré que sur ordonnance médicale et sa présence dans la formule d'une spécialité pharmaceutique devrait faire l'objet d'une mention particulièrement apparente.

Quoi qu'il en soit, nous pensons avec M. le Professeur Levrat, que l'acide phénylcincophénique doit être proscrit de l'usage courant et que cette notion devrait être présente dans l'esprit des médecins lorsqu'ils discutent l'étiologie des ictères.

CHAPITRE VII

OBSERVATIONS

OBSERVATION VIII

(*Cas de Cain, Facquet et Blonde*)

Un ictère apparaît chez une femme de 72 ans, deux mois après qu'elle eut absorbé 20 gr. d'atophan répartis irrégulièrement sur une période de dix semaines.

A l'entrée, l'ictère est devenu franc, les selles mastic, les urines foncées contiennent des pigments biliaires.

Une *éruption* morbilliforme recouvre le corps, à l'exception des extrémités ; elle s'accompagne de prurit.

La malade est apyrétique. L'urée sanguine est normale. La sérologie est négative. On note 7.200 globules blancs. Un séro-diagnostic à la S.I.H. est négatif.

La radiographie de la vésicule biliaire ne montre rien d'anormal.

L'ictère rétrocede et a disparu un mois après son apparition.

On pratique une intra-dermo et une cuti-réaction à l'atophan solubilisé, qui ne donnent pas de réactions positives.

Absence d'antécédents hépatiques ou vésiculaires.

Cependant la malade est depuis de nombreuses années sujette à des poussées d'eczéma et trois mois avant l'apparition de l'ictère, elle avait présenté une érhythrodermie généralisée intense sans cause apparente.

Elle n'avait jamais auparavant utilisé d'atophan.

Plusieurs mois après sa guérison, cette femme reprend en une journée 1,50 gr. d'atophan. Immédiatement et pendant 24 heures persistent dans les urines des pigments biliaires. L'indice biliaire plasmatique passe de 4 à 6 pour redescendre par la suite au chiffre initial.

OBSERVATION IX

(*Cas de Houck et Tison*)

Un homme de 68 ans prend en 13 jours environ 15 gr. d'atophan. Vers la fin du traitement apparaît un ictère franc ; les urines sont

colorées, contenant de l'urobiline et des pigments biliaires. On remarque une éruption d'éléments papuleux localisée sur la paume des mains, coïncidant avec un prurit intense. Le sujet est apyrétique, on ne trouve ni foie, ni rate. La sérologie et la formule sanguine sont normales. Disparition rapide des symptômes dermatologiques, mais persistance de diarrhées. L'ictère rétrocede en cinq semaines.

L'interrogatoire apprend que le malade avait pris, deux ans auparavant, pour ses rhumatismes, 8 gr. d'atophan et l'année suivante, avait jugulé deux attaques de goutte avec le même médicament.

Il s'agit d'autre part d'un asthmatique. On ne retrouve pas d'antécédents hépato-vésiculaires. Une intra-dermo-réaction à l'atophanyl est très fortement positive.

OBSERVATION X

(Cas de Esbach et Bérard)

Un homme de 43 ans absorbe en six à huit semaines environ 40 à 60 gr. d'acide phényl cincophénique. Il arrête la médication en février 1934, à l'apparition d'asthénie, d'un amaigrissement et devant la coloration rougeâtre de ses urines. Un ictère débute en mai et le malade est hospitalisé.

A l'entrée, l'ictère est intense, le sujet, très amaigri et asthénisé, se plaint de prurit au niveau des jambes et des avant-bras.

Le malade est apyrétique, les selles sont normales. Les urines, acajou, contiennent de l'urobiline. Le foie est volumineux et on trouve une certaine splénomégalie.

Les examens hématologiques montrent une anémie importante à 2.800.000, avec anisocytose et présence d'hématies granulo-filamenteuses. Hémoglobine 30 % et 4.000 globules blancs.

La sérologie est négative.

En octobre, l'ictère persiste toujours, mais l'anémie est intense (960.000 globules rouges, 4.000 globules blancs). Présence de 2 hématies nucléées et de 5 myélocytes.

On note aussi une certaine bouffissure de la face et des yeux et la présence d'œdèmes.

Deux mois plus tard, seule l'anémie a diminué, les autres éléments du sang n'ont pas varié.

L'état du malade était en voie d'amélioration lorsqu'en avril 1935, un nouvel ictère se déclenche avec anasarque, hématoméses et douleurs abdominales. L'urée sanguine, qui était normale, monte à 1 gr. 20 et le sujet, anurique, sombre dans un coma terminal.

Devant ce tableau d'hépto-néphrite et d'ictère hémolytique, on ne peut retenir d'autre élément que l'atophan.

OBSERVATION XI

(Cas du Colonel de Gaujelac et du Méd. Aux. Demarez)

Il s'agit d'un caporal de 21 ans qui, souffrant de sciatique, prenait depuis 2 ans, lorsque les douleurs se manifestaient, quelques cachets d'atophan.

Une violente crise douloureuse le conduit à absorber en 48 heures un total de 3 gr. 75 de cette drogue. Un léger ictère se développe le lendemain, en même temps qu'une angine à fusospires, qui n'interrompt pas l'activité du malade.

Une semaine après la prise de l'atophan, il est hospitalisé.

À l'entrée, l'aspect du malade fait penser à une hépatonéphrite grave avec syndrome hémorragique.

Le teint est terreux, grisâtre. La température est aux alentours de 40°. Le foie semble de volume normal, mais sa palpation est douloureuse. On note une légère splénomégalie, les hémocultures sont négatives.

Les examens hématologiques montrent une anémie importante, l'hémoglobine est à 60 %, 13.000 globules blancs. On note la présence de quelques hématies nucléées et une neutropénie à 30 %.

Les temps de coagulation et de saignement sont augmentés.

Les urines sont rares, mais colorées, riches en pigments et sels biliaires et contiennent 16 gr. d'albumine. Elles sont très hématuriques et les cellules épithéliales y sont en abondance.

Le malade présente, en plus de cette hématurie, d'importantes hémorragies gingivales et des épistaxis. Il sombre, 3 jours après son admission, dans un état confusionnel suivi rapidement d'un coma terminal, malgré une transfusion de 300 cc.

Donc, état septicémique grave, avec angine nécrotique, hépatonéphrite et syndrome hémorragique avec agranulocytose (?).

OBSERVATION XII

(Cas de Cachin et Piard)

Une femme de 54 ans prend pour des douleurs rhumatismales une médication à base de cinchophène, elle absorbe en 12 jours environ 10 gr. du produit.

L'ictère apparaît dix jours après l'arrêt du traitement. Il s'accompagne de selles décolorées et d'urines foncées. Pas de température. Le foie n'est pas perçu.

Pendant six semaines le tableau reste inchangé, lorsque la malade se plaint de violentes douleurs abdominales et de ballonnement intestinal. La radio ne montre pas d'occlusion. On note cependant le petit volume du foie et un début d'ascite. La limite supérieure du foie, qui était percutée dans le 5^e espace intercostal, ne se retrouve plus que dans le 7^e espace.

La diurèse se maintient quelque temps, puis s'effondre, la malade devient somnolente, est ponctionnée deux fois, enfin sombre dans le coma et décède deux mois après le début de l'ictère.

Les examens de laboratoire donnent les renseignements suivants :

Hanger ++ ; Mac Lagan : 10, puis 2,5 ; Cholestérol : 1,45, puis 1,01 avec rapport à 0,16.

Protéines totales à 69 gr., dont sérine 41 et globulines 28 gr.

Bilirubinémie passe de 0,090 à 0,170 gr. Cholémiémie à 0,020. La numération et la formule sanguine est normale. L'urée sanguine à 0,95, puis à 0,45.

Les urines ne contiennent aucun élément pathologique.

OBSERVATION XIII

(Cas de Fiessinger et de Albeaux Fernet)

Une femme de 64 ans présente un ictère pour lequel elle est hospitalisée. Celui-ci est apparu progressivement il y a 3 semaines, s'accompagnant d'asthénie, de céphalées et de vomissements.

A l'entrée, l'ictère est franc, l'haleine fétide, la langue saburrale. Les matières sont décolorées. Les urines acajou contiennent de l'albumine et la réaction de Hay est positive.

Foie et rate sont perçus. On note l'apparition d'œdèmes malléolaires et d'un érythème diffus et prurigineux d'aspect ortié, parsemé de papules.

La formule et la numération sanguine sont normales. Le signe du lacet est négatif.

Le temps de coagulation est augmenté, celui de saignement normal.

La réaction d'Huijmans van den Bergh est positive à 26.

La malade, qui était dès son arrivée dans un état de torpeur, sombre dans le coma et décède un mois après le début de l'ictère, avec un signe de Kernig net.

On note une azotémie croissante, passant de 3,20 à 6,50 gr. le jour du décès, alors que l'albuminurie reste légère.

Pas d'antécédents hépatobiliaires, ni d'imprégnation alcoolique.

La malade avait pris pendant quinze jours 1 gr., puis régulièrement pendant six semaines 0 gr. 50 par jour de cinchophène, avant que n'apparaisse l'ictère. Elle continua d'ailleurs sa médication par la suite pendant 10 jours. La dose totale ingérée en 80 jours est de 49 gr.

Autopsie : Foie peu atrophié avec zones de dégénérescence massive où au sein d'une dissociation trabéculaire on reconnaît des cellules vacuolisées et granuleuses. Grande abondance de tissu fibreux.

Les reins présentent un aspect de glomérulite et de dégénérescence des tubes contournés.

OBSERVATION XIV

(*Cas de Cattan, Cornillot et Dausset et Carasso*)

Malade de 41 ans hospitalisée le 21 mai 1949 pour un ictère qui a débuté il y a 15 jours.

Pas d'antécédents hépato-vésiculaires particuliers.

En décembre 1948, elle avait suivi un premier traitement avec une médication à base de cincophène, sans aucun signe d'intolérance. En avril 1949, elle reprend pendant 3 semaines de ce médicament, absorbant au total, cette fois-ci, 12 gr. de cincophène. Des troubles digestifs, avec nausées, anorexie et constipation, surviennent quatre jours après l'arrêt du traitement. Un ictère franc succède trois jours plus tard et les selles sont décolorées. La température, qui n'avait pas dépassé 38°, disparaît à l'apparition de la jaunisse.

Une asthénie s'installe progressivement et devenant rapidement importante, entraîne l'hospitalisation.

A l'entrée, les selles sont décolorées, les urines, de coloration acajou, sont rares, ne contenant ni sucre, ni albumine, mais une grande quantité de pigments et de sels biliaires. Ni le foie ni la rate ne sont perçus. On note par contre un syndrome nerveux avec prostration et inertie. Pas de signes méningés ni de troubles des réflexes. L'augmentation des temps de saignement et de coagulation, un signe du lacet positif, des gingivorragies et du purpura hémorragique aux membres inférieurs et dans la région lombaire signent un syndrome hémorragique indubitable. Il s'accroît rapidement, donnant des hémorragies sous-conjonctivales et des hématomes aux points d'injection. Il apparaît des œdèmes blancs et mous aux malléoles.

La malade devient comateuse, présentant une incontinence sphinctérienne, une raideur méningée et un signe de Kernig. Malgré deux exsanguinotransfusions de 6 litres, elle décède le 24 mai, soit 20 jours après le début de l'ictère.

Le test au Thymol est à 17. Protéines sanguines 66. Sérine 36. Globuline 30. S/G = 1,20. Cholestérol total 0,75. Cholestérol estérifié 0,35. E/T = 0,46. Prothrombine 10 %, puis monte à 20 %, Urée sang. = 0,60. Taux de fibrine 0,30, puis 0,90 %. Glycémie 1,55, puis 0,60.

L'autopsie montre un foie atrophié de 720 gr., présentant un aspect d'hépatite diffuse avec de très larges aires où le parenchyme hépatique est complètement nécrosé. Lésion typique d'atrophie jaune aiguë du foie.

La vésicule est saine, mais contient 8 calculs.

Les reins présentent une néphrite épithéliale.

OBSERVATIONS XV à LIV

Les observations n° XV à LIV sont citées dans la thèse de Jacques Mennecier, « *Les ictères de l'acide phényl quinoléique carboxylique* » (Paris, 1931). Nous ne les avons pas reproduits dans notre travail.

OBSERVATION LV

(*Cas I de Brown*)

Une femme de 68 ans, après avoir absorbé en deux mois 11 gr. de cincophène, se plaint de nausées, de vomissements et de sensation de pesanteur épigastrique. Une jaunisse survient bientôt et prend l'aspect d'un ictère grave. La malade décède huit jours après le début des troubles.

A l'autopsie, le foie est petit et présente des lésions histologiques d'hépatite.

OBSERVATION LVI

Il s'agit d'une jeune femme de 36 ans qui, souffrant de rhumatisme, a ingéré en six mois 150 gr. d'Atoquinol. Au bout de ce laps de temps elle fait un ictère dont la gravité l'emporte en quelques jours.

OBSERVATION LVII

(*Cas de Graham*)

Il s'agit d'une femme de 38 ans qui prend pour ses rhumatismes environ 10 gr. de cincophène par semaine. Après trois mois de cette médication, elle se plaint soudain de vomissements et de nausées, mais n'interrompt pas le traitement. Trois semaines après le début des troubles, on constate la présence d'un ictère grave, celui-ci emporte le sujet en 4 jours.

A l'autopsie, le foie est très diminué de volume et présente des signes d'atteinte hépatique sévère.

OBSERVATION LVIII

(*Cas I de Reichle*)

Une jeune femme de 20 ans prend, en janvier 1928, pour des douleurs articulaires, 48 gr. de cincophène et de plus, 40 tablettes d'un composé iodé du cincophène. Quelque temps après, on

pratique une amygdaléctomie et une semaine plus tard, survient un ictère fébrile, qui a disparu en juin.

Le 14 août 1928, une nouvelle attaque rhumatismale l'amène à l'hôpital, où elle prend 4 gr. de cincophène. La malade présente des épistaxis et des gingivorragies. La température est au voisinage de 39°. Au début de septembre, elle se plaint de douleurs thoraciques, accompagnées de vomissements et de diarrhées. Elle est anémiée (2.000.000 de globules rouges), pâle et a des accès de torpeur. On remarque une éruption maculeuse de la face. Le foie est perçu, ainsi que la rate.

La sérologie est négative, les urines albumineuses. Hémoglobine 49 %. Globules blancs 12.000, dont 78 % de polynucléaires.

On pratique à deux reprises des hémocultures qui sont négatives. De même, le sérodiagnostic à la fièvre typhoïde et un test de Vidal.

La température est normale, mais la malade décède le 18 septembre d'une pneumonie.

Autopsie : Le foie de 1.400 gr. présente un aspect de cirrhose toxique. La recherche de phosphore par le test de Misterlich est négative. Les reins ont des images importantes de dégénérescence graisseuse.

OBSERVATION LIX

(Cas II de Reichle)

Il s'agit d'une femme de 42 ans qui, traitée depuis 3 ans par le cincophène, en a absorbé d'importantes quantités.

On retrouve au total, pour 1926, 205 gr. de cincophène ; pour 1927, 136 gr. et pour 1928, 117 gr.

Depuis trois semaines, la malade se plaint de douleurs d'estomac lorsqu'apparaît, le 18 novembre 1928, un ictère franc, accompagné d'un rash scarlatiniforme et d'œdème des paupières.

L'ictère fonce rapidement, s'accompagne de vomissements et de nausées, alors que les douleurs disparaissent. Le foie paraît très atrophié à la percussion. Les urines sont rares, albumineuses, chargées en bile, en cellules épithéliales, quelque hématies.

Hémoglobine 85 %. Leucocytes 11 %. Urée sanguine 0.27. Glycémie 1,08.

L'index ictérique est à 80. Le taux des chlorures plasmatiques est augmenté.

La malade devient inconsciente. Elle présente des fibrillations des muscles de la face, puis des convulsions généralisées. Les réflexes de Babinski, d'Oppenheim sont positifs des deux côtés. Clonus de la rotule. Température 39°.

La malade, comateuse, décède dix jours après le début de l'ictère d'un œdème aigu du poumon.

Autopsie : Le foie de 575 gr. est très atrophié, granulations nodulaires jaunâtres à sa surface. A l'examen, il est difficile de retrouver

des cellules intactes, étant donné l'hyalinisation et la vacuolisation importantes. Grosse prolifération de canalicules biliaires néoformées. On est frappé par l'importance des zones de dégénérescence graisseuse et de la prolifération du tissu conjonctif. La vésicule est saine, mais contient des calculs. Tous les autres organes sont très hyperémiés.

OBSERVATION LX

(Cas de Weir)

Un homme de 56 ans présente un ictère depuis un mois. Celui-ci est apparu deux semaines après un traitement par le cincophène.

A l'entrée : l'ictère est modéré. On remarque un œdème des extrémités inférieures et de l'ascite. Le foie et la rate ne sont pas perçus. Les urines contiennent de la bile. La bilirubinémie est de 0,083 à l'entrée pour ne plus être, six semaines après, que de 0,027. A cette époque, l'ascite et les œdèmes ont disparu et le malade guéri quitte le service.

OBSERVATION LXI

(Cas I de Beaver et Robertson)

Un homme de 37 ans est hospitalisé en août 1929.

A l'entrée, l'ictère est modéré. Le bord du foie n'est pas perçu. Le malade présente un état confusionnel qui va s'aggraver, et décède dans le coma 5 jours plus tard.

La bilirubinémie est à 0,145 gr. La réaction de Huijmans van den Bergh est directe positive.

Le mois précédent, il avait pris quotidiennement 3 tablettes d'atophan (1, 50 gr.).

On n'a pas retrouvé d'antécédents hépatiques.

OBSERVATION LXII

(Cas II de Sutton)

Un homme de 71 ans, éthylique ancien, prend, à la suite d'une fracture, du cincophène (?). Après 5 jours de médication apparaît une urticaire qui s'accompagne d'un très léger ictère, ce dernier disparaît rapidement. Quelques semaines plus tard, le patient reprend, sous contrôle médical, de ce même médicament. La dose, d'abord de 1 gr. par jour, est portée 3 jours après à 2 gr. quotidiennement. Au bout de 48 heures, les conjonctives présentent une coloration jaune et le traitement est immédiatement arrêté. Le foie qui, avant le traitement, débordait le rebord costal, avait

diminué de volume, puisqu'à ce moment-là il ne dépassait plus que de 2 travers de doigt. L'ictère devint franc, les urines se chargèrent en pigments biliaires, puis rétrocéda assez rapidement.

OBSERVATION LXIII

(*Cas de Weir et Jordan*)

Une femme de 57 ans est hospitalisée le 8 juin 1929.

Elle a pris, en février, 9 capsules d'un dérivé iodé du cincophène, qu'elle a dû interrompre à l'apparition d'un prurit généralisé. La reprise du médicament deux mois plus tard entraîne les mêmes symptômes et le traitement est de nouveau interrompu. Fin mai, la malade reprend deux tablettes du médicament et aussitôt les démangeaisons réapparaissent. Elle continue cependant à utiliser cette drogue, malgré l'apparition d'asthénie, d'anorexie et de perte de poids importante. Elle ne cesse la médication que quelques jours avant son admission, ayant pris au total 250 tablettes de cincophène et la jaunisse apparaît deux jours plus tard.

A l'entrée, ictère franc. La bilirubinémie est à 0,444. La malade présente des ecchymoses spontanées. Elle meurt dans le coma 30 jours après le début de l'ictère.

A l'autopsie, on trouve un foie de 640 gr. présentant l'aspect typique de l'atrophie jaune aiguë.

OBSERVATION LXIV

(*Cas de Mac Vicar et Weir*)

Une femme de 37 ans est hospitalisée pour ictère.

Celui-ci est apparu il y a deux semaines, précédé de nausées et de prurit. La malade se plaint de douleurs épigastriques depuis deux jours. La bilirubinémie est à 0,060 gr. Une radiographie de la vésicule ne montre rien d'anormal. L'ictère s'éclaircit et elle quitte le service 13 jours plus tard.

Cependant, le 1^{er} juin, l'ictère réapparaît, accompagné de nausées et de vomissements. La malade est hospitalisée six semaines plus tard. La jaunisse est très prononcée et le sujet dans un état de prostration marquée. La bilirubinémie est à 0,300. On note un réythème généralisé, de l'œdème, une ascite. La malade, délirante, décède le 29 juillet.

Elle avait pris, pendant un an avant que n'apparaissent les premiers troubles digestifs, une quantité importante d'atophan. Il est à noter qu'elle avait présenté au cours d'une grossesse précédente d'importants vomissements.

L'autopsie montre un foie de 1.040 gr., ayant l'aspect histologique d'une cirrhose toxique. La vésicule et le pancréas sont normaux.

OBSERVATION LXV

(*Cas de Fink*)

Un homme de 47 ans prend pendant six jours 2 gr. par jour de cincophène. Une urticaire accompagnée de prurit intense, de purpura et d'un ictère, apparaît trois semaines plus tard. La bilirubinémie est à 0,075 et le foie est très sensible. La guérison se fit en dix jours.

OBSERVATION LXVI

(*Cas de Tak*)

Un homme de 45 ans prend une première fois 10 gr. d'atophan sans aucun trouble. Quelque temps plus tard, il prend 3 gr. du même produit. Immédiatement survient un ictère avec augmentation du volume du foie et perte d'appétit. Le malade guérit en six semaines.

OBSERVATION LXVII

(*Cas I de Parsons et Hardings*)

Mme H. B., âgée de 65 ans, entre à l'hôpital pour ictère en octobre 1929. La malade, souffrant d'arthritisme depuis 20 ans, avait utilisé un certain nombre de médicaments. Il y a 4 mois, elle commença une cure à base de cincophène, au bout de 30 jours apparurent des malaises digestifs et une asthénie progressive, une semaine avant son admission elle remarqua que chaque prise d'aliment était suivie de vomissements. Il n'a pas été possible de préciser la date de l'apparition de l'ictère.

A l'entrée, l'ictère est modéré, mais la malade est apathique.

La sérologie est négative. Le sang est normal. Les urines contiennent de l'albumine, des hématies et du pus. Les selles deviennent diarrhéiques, sanguinolentes. Elle vomit des aliments non digérés et mêlés de sang.

Rapidement la malade sombre dans le coma et décède 6 jours après son admission. Elle n'a pas eu de température.

Autopsie : Le foie, mou, pesant 450 gr., était parsemé dans la presque totalité de sa surface de nodules jaunes de diamètre variable, tranchant sur le caractère rouge brun du reste du tissu.

Histologiquement : des zones fibreuses, rouges, où la totalité des cellules hépatiques avait disparu, remplacée par une surcharge en hématies. Les autres cellules présentent une vacuolisation et une dégénérescence graisseuse extrêmement marquées formant les nodules macroscopiques.

OBSERVATION LXVIII

(*Cas II de Parsons et Hardings*)

Mme A. W., âgée de 67 ans, sœur de la précédente, est hospitalisée en novembre 1929 pour ictère.

La malade, souffrant depuis plusieurs mois, prit un médicament de la même espèce que celui de sa sœur. Pendant ce traitement, elle remarqua à trois reprises l'apparition d'un léger ictère qui disparut spontanément sans que le traitement soit interrompu.

Cinq jours avant son admission, l'ictère s'aggrave, la malade se sent très faible, vomit, souffre de céphalées et de nausées.

Dans l'après-midi qui suit son entrée dans le service, elle devient comateuse et décède 24 heures après.

L'examen à l'entrée montre une malade en Cheyne-Stoches et en rétention d'urine, les réflexes profonds sont abolis. La température est normale. Le foie n'est pas perçu. Le B.W. est négatif, ainsi que le L.C.R. Les urines sont normales.

On note une polynucléose à 80 %. Index ictérique : 45. La réaction de H. van den Bergh est directe et indirecte ++++.

Autopsie : Foie 720 gr. Surface granuleuse avec petits nodules. Nécrose étendue avec prolifération de canaux biliaires et hyperplasie du tissu conjonctif. Importante infiltration graisseuse donnant un aspect cirrhotique aux lobules.

OBSERVATION LXIX

(*Cas III de Parsons et Hardings*)

Mme H. W., âgée de 40 ans, entre en août 1929 à l'hôpital pour ictère. La jaunisse est marquée, les selles sont décolorées. La malade se plaint de douleurs dans la partie supérieure droite de l'épigastre, cette région est douloureuse à l'examen.

On note un anasarque modéré, une éruption maculo-papuleuse sur la face et la poitrine, ainsi qu'une congestion des bases pulmonaires.

Le B.W. est fortement positif.

Index ictérique = 60. Azote non protéique 0,57.

Les urines contiennent de l'albumine et de l'urobiline.

Rapidement les vomissements augmentent, l'anasarque s'accroît, la malade devient somnolente et présente des mouvements choréiformes de la nuque et des extrémités. Les réflexes sont normaux.

Elle décède le 6 septembre.

On apprend que, dans les 6 mois précédant le début des troubles, la malade a absorbé 13 boîtes d'atophan, soit environ 100 gr. du produit.

Autopsie : Le foie pesait 735 gr. ; sa surface était recouverte dans une proportion de 10 % de nodules jaunâtres.

Microscopiquement, 70 % du parenchyme détruit était remplacé par des débris nécrotiques et des cellules hémorragiques. Hyperplasie conjonctive.

OBSERVATION LXX

(Cas IV de Parsons et Hardings)

Mme E. H., âgée de 46 ans, entre le 1^{er} juillet 1928 à l'hôpital pour oligurie et ictère.

Celui-ci, précédé de malaises d'ordre général, a débuté il y a 5 jours, accompagné de nausées et vomissements ; il n'y eut ni frissons, ni température.

Dans les antécédents de la malade, on retrouve un passé vésiculaire avec cholécystectomie 2 ans auparavant.

Souffrant d'arthrite chronique depuis de nombreuses années, la malade a entrepris quelques mois avant son entrée de suivre une cure par correspondance pour ses rhumatismes et elle a pris pendant une période indéterminée une drogue à base d'acide phénylcincophénique.

A l'entrée : malade présentant un ictère très marqué et un état de confusion mentale de sombre pronostic. Léger œdème des membres inférieurs. La surface hépatique semble diminuée à la percussion.

La polynucléose est à 83 %. Index ictérique : 73.

Huijmans van den Bergh : indirect +++ . B.W. = 0.

Les temps de coagulation et de saignement sont augmentés, le lacet est normal. Azote non protéique 0,73.

La malade décède le 4^e jour de son admission, la température n'ayant pas dépassé 37°2.

Autopsie : Foie de 700 gr., mou, de coloration jaunâtre à la coupe. Allure histologique typique d'atrophie aiguë.

OBSERVATION LXXI

(Cas de Lind)

Une femme de 39 ans qui, après une extraction dentaire, prend 5 à 7 gr. de cincophène. Elle se plaint de faiblesse généralisée et un mois plus tard, un ictère se développe. Celui-ci s'éclaircit par la suite, mais s'accompagne alors d'ascite.

Cinq semaines après le début de la jaunisse, malgré 3 ponctions, la distension abdominale est importante et la malade décède.

A l'autopsie : Foie d'atrophie jaune aiguë pesant 750 gr.

OBSERVATION LXXII

(Cas II de Cabot R.C.)

Une femme de 71 ans utilisait depuis plusieurs années du Farastan, malgré les diarrhées que ce médicament déclenchait. Un ictère léger avec ascite, œdème et faiblesse généralisée se manifesta. Dix jours après le début des troubles, la malade décéda.

Foie d'atrophie jaune aiguë de 800 gr.

OBSERVATION LXXIII

(Cas I de Berger et Schweid)

Une femme de 63 ans, après avoir ingéré 35 gr. de cincophène, voit apparaître un ictère accompagné de douleurs dans la région hépatique et de malaises digestifs. En très peu de temps l'ictère fonce et s'accompagne de prurit et de fibrillations musculaires. A la percussion, on remarque une diminution de l'aire hépatique. La présence d'une masse vésiculaire fait faire une laparotomie et la malade décède de péritonite.

Foie d'atrophie jaune aiguë de 920 gr.

OBSERVATION LXXIV

(Cas II de Berger et Schweid)

Il s'agit d'un homme qui a absorbé en trois semaines 92 gr. de cincophène.

Immédiatement après l'arrêt du traitement il se plaint de nausées, de vomissements et de perte d'appétit. Simultanément apparaît un ictère qui fonce rapidement avec des fibrillations musculaires. La surface hépatique présente une nette diminution par rapport à l'entrée. Le malade entre dans le coma et décède trois semaines après le début de la jaunisse.

A l'autopsie on note une atrophie jaune aiguë du foie.

OBSERVATION LXXV

(Cas I de Ross)

Une femme de 42 ans avait absorbé d'importantes quantités de cincophène.

Après un délai de un mois, elle se plaint de douleurs épigastriques avec nausées, vomissements et température, bientôt suivies de l'apparition d'un ictère.

Les vomissements continuent. On note à la percussion une diminution de l'aire hépatique, l'apparition d'ascite et de pétéchies. La malade, après une période de délire, décède 2 mois après le début de la jaunisse.

Le foie pesait 670 gr. et présentait des aspects de nécrose et de régénération fibreuse.

OBSERVATION LXXVI

(Cas II de Ross)

Une femme de 58 ans, souffrant de douleurs épigastriques, prend pendant plusieurs semaines environ 1 gr. de cincophène par jour. Un ictère fait suite à un tableau d'indigestion sévère avec vomissements et persiste.

De nouvelles crises douloureuses surviennent un et deux mois plus tard, alors que la jaunisse n'a pas disparu font opérer la malade. A l'intervention on trouve une vésicule lithiasique. La malade décède le jour suivant, deux mois après l'apparition de l'ictère.

Le foie pesait 750 gr. et présente un aspect de nécrose hépatique.

OBSERVATION LXXVII

(*Cas IV de Ross*)

Un homme de 26 ans prend irrégulièrement du cincophène pendant 2 semaines.

Un ictère léger se développe 3 semaines plus tard, accompagné d'une importante perte de poids. Le malade se rétablit en quatre mois.

OBSERVATION LXXVIII

(*Cas V de Ross*)

Un homme de 68 ans prend en cinq semaines environ 55 gr. d'atophan. L'arrêt du traitement est suivi de vomissements, de troubles digestifs et de jaunisse.

Celui-ci, léger, disparut en deux semaines.

OBSERVATION LXXIX

(*Cas de Eimer*)

Un homme de 52 ans absorbe en quarante jours 118 gr. d'atophan. Un mois après avoir commencé ce traitement il se plaint de malaises, a perdu l'appétit et voit apparaître un ictère. Le malade devient très apathique, l'ictère fonce et des pétéchie surgissent sur les membres. Le foie est augmenté de volume.

En sept semaines, le sujet se rétablit.

OBSERVATION LXXX

(*Cas de Bogen*)

Une jeune fille de 19 ans, après avoir absorbé 55 gr. de cincophène en cinq semaines, se plaint de vomissements, nausées et de gêne dans la région hépatique. Une semaine plus tard un ictère se développe accompagné d'une bilirubinémie à 0,1. Devant la recrudescence des douleurs épigastriques, une exploration de la région vésiculo-hépatique est décidée sous anesthésie rachidienne. On ne découvre rien d'anormal. La jeune fille décède cinq jours plus tard, soit douze jours après le début de la jaunisse.

Le foie pesait 1.200 gr. et présentait un aspect histologique de nécrose.

OBSERVATION LXXXI

(*Cas de Elliot*)

Une jeune femme de 24 ans qui a absorbé 8,5 gr. d'un dérivé iodé du cincophène se plaint de douleurs épigastriques avec nausées et vomissements.

En même temps que l'ictère prend une allure grave, elle présente un état de confusion mentale avec délire hallucinatoire. On trouve un Babinski bilatéral.

Douze jours après le début des symptômes, elle décède.

OBSERVATION LXXXII

(*Cas I de Gargill*)

Une femme de 47 ans prend 5,6 gr. d'oxyliodide qui est suivi rapidement d'un prurit modéré. Quelques jours plus tard elle se plaint d'anorexie et de nausées, puis un ictère se manifeste. Le foie est augmenté de volume et la bilirubinémie est à 0,260. La malade se rétablit en trois mois.

OBSERVATION XXXIII

(*Cas II de Gargill*)

Il s'agit d'une femme de 47 ans aussi, qui prend en deux semaines 29 gr. d'atophan. Une semaine plus tard, apparaissent des vomissements, des nausées, du prurit et un ictère. Le foie est augmenté de volume. La malade récupérera en trois mois.

OBSERVATION LXXXIV

(*Cas I de Reah*)

Un homme de 64 ans prend en plusieurs prises 38 gr. de cincophène.

A la fin du traitement il se plaint de vomissements, de perte d'appétit et note la présence de prurit et d'un ictère. Il décède 25 jours après le début des troubles.

Atrophie jaune aiguë du foie à l'autopsie.

OBSERVATION LXXXV

(*Cas II de Reah*)

Un homme de 65 ans prend trois gr. de cincophène pour sa goutte. Il se plaint deux semaines plus tard de douleurs abdominales. Un ictère qui devient rapidement grave apparaît et le malade décède dans le coma trois semaines plus tard. On trouva à l'autopsie un foie diminué de volume et nécrosé.

OBSERVATION LXXXVI

(*Cas III de Reah*)

Une femme de 49 ans prit en deux mois environ 90 gr. de cincophène, lorsqu'elle se plaignit de violentes douleurs abdominales. Un ictère accompagné de nausées et de vomissements apparut bientôt. La malade récupéra en quelques semaines.

OBSERVATION LXXXVII

(*Cas de Mac Gregor*)

Un homme de 58 ans, qui a pris pendant une période indéterminée, mais assez longue, 0 gr. 90 de néocincophène par jour, présente un ictère. Il se plaint de faiblesse, de nausées, de vomissements. Bientôt l'état de somnolence fait place à un coma et il décède dix jours après le début des troubles. L'autopsie a été refusée. Il s'agissait cependant d'un diabétique et d'un éthylique chronique.

OBSERVATION LXXXVIII

(*Cas de Frenzel*)

Il s'agit d'un homme qui prend régulièrement, un jour sur deux, de 2,5 à 3,5 gr. de cincophène. Il se plaint de faiblesse, d'émotivité inexpliquée, lorsqu'apparaît un ictère qui dure trois semaines. Le malade guérit.

OBSERVATION LXXXIX

(*Cas de Liedberg*)

Un homme de 60 ans prend en trois semaines 22,5 gr. d'atophan, lorsque des nausées, un état de malaise et un ictère l'obligent à arrêter la médication. Après s'être accentué pendant une semaine, l'ictère, accompagné d'une augmentation du volume du foie, rétrocede. Le malade est guéri un mois plus tard.

OBSERVATION XC

(*Cas I de Winfield*)

Un homme de 45 ans avait pris depuis plusieurs jours du cincophène, lorsqu'il se plaint de nausées et de vomissements et de douleurs dans la région hépatique. L'ictère apparaît rapidement, les selles sont décolorées et les urines foncées, contenant de l'albumine et des éléments biliaires.

Le foie est perçu à la palpation. On note quelques télangectasies.

Un mois plus tard, la bilirubinémie, qui était montée à 22,7, est redescendue à 5,2 ; l'ictère ayant disparu, le malade quitte le service.

Découverte au cours de son séjour d'une tumeur hilare avec métastases vertébrales.

OBSERVATION XCI

(Cas II de Winfield)

Une femme de 49 ans présente un ictère d'allure catarrhale, qui a été précédé trois jours auparavant de douleurs abdominales et thoraciques.

Elle est hospitalisée deux semaines plus tard, délirante, subcomateuse et présentant des fibrillations musculaires. Le bord inférieur du foie n'est pas perceptible.

Les examens hématologiques montrent une formule normale.

L'urée sanguine est à 0,27. Les protéines totales : 87,5. Alb. 38. Glob. 49,5.

Par cathétérisme on obtient un peu d'urine, qui est très sombre, avec abondance d'éléments biliaires.

La malade, toujours apyrétique, avec très peu d'œdème, décède trois semaines après le début de l'ictère.

Pendant une semaine elle avait absorbé 15 gr. de cincophène, interrompu quelques jours avant l'apparition des douleurs.

OBSERVATION XCII

(Cas III de Winfield)

Une jeune femme de 31 ans est obligée d'interrompre, par suite de vomissements de bile, de nausées et de démangeaisons des extrémités, un médicament à base de cincophène, dont elle avait ingéré environ 9,50 gr.

Un ictère léger apparaît dans les jours qui suivent. Les selles sont décolorées et les urines foncées. La malade est très asthénisée. On trouve sur la peau quelques vésicules rouges et des marques ecchymotiques sans notion de traumatisme.

Les vomissements persistant, l'ictère prenant un aspect de gravité que confirme la déshydratation de la malade, elle est hospitalisée.

La température reste peu élevée. Le rebord inférieur du foie est perçu, mais est indolore. Pas de splénomégalie.

L'amélioration rapide de l'état général permet au sujet de quitter le service trois semaines après le début des troubles.

Dans les antécédents, on retrouve un ulcère opéré deux ans auparavant. Quinze jours avant les premiers symptômes d'intoxication, la jeune femme avait subi une amygdaléctomie et se plaignait d'infection dentaire.

OBSERVATION XCIII

(*Cas de Sherwood et Sherwood*)

Un jeune homme de 27 ans prend un total de 4,87 gr. de cinco-phène, et cinq jours après la première crise se déclenche un ictère apyrétique pour lequel le sujet est hospitalisé. A l'entrée, l'ictère est foncé, son index est à 70. La réaction de Huigmans van den Bergh est directe, le Wasserman est négatif. L'examen du sang montre une hémoglobine à 70 %, une légère anémie et une polynucléose à 79 %. Les selles sont décolorées et riches en bile. On ne trouve pas d'antécédents personnels ni familiaux. L'état général s'améliore. L'ictère ayant disparu, le malade quitte le service 25 jours après le début des troubles.

OBSERVATION XCIX

(*Cas rapporté par Davies [St. Luke's Hospital]*)

Une femme de 45 ans décède 2 jours après son admission pour ictère. On fait le diagnostic d'atrophie jaune aiguë du foie. On ne retrouve pas d'arsenic. Pas d'autre étiologie possible que celle d'intoxication par l'atophan, dont la malade avait pendant plusieurs années absorbé de grandes quantités.

OBSERVATION C

(*Cas I de Comfort*)

Un homme de 69 ans entre le 2 février 1932 à l'hôpital pour ictère. Celui-ci a débuté il y a un mois ; son intensité a augmenté pendant une dizaine, puis a commencé à décroître. Les selles sont décolorées, les urines sont foncées, contenant de la bile. A l'examen, le foie est augmenté de volume. Un tubage duodénal ramène une bile abondante et foncée. B.W. = 0. La réaction de H. van den Bergh est directe ++. La bilirubinémie, qui est d'abord à 100 mg. p. 1.000, descend ensuite à 50 p. 1.000.

Le malade quitte le service. Il est revu un mois plus tard. L'ictère continue à régresser, les selles sont redevenues normales et le foie a diminué de volume.

Le malade avait pris, quelques jours avant que n'apparaisse l'ictère, 17 capsules d'un composé iodé de cinco-phène.

OBSERVATION CI

(*Cas II de Comfort*)

Un homme de 61 ans entre à l'hôpital en mars 1932 pour ictère. Celui-ci, très foncé, a débuté il y a 15 jours. Les urines sont foncées, les selles décolorées. Le foie est légèrement augmenté de volume. Le Wassermann est négatif. Un tubage ramène une quantité importante de bile ambrée.

La bilirubine est à 150 p. 1.000, un mois plus tard, elle est redescendue à 15 mg.

Le test au galactose signe une hépatite modérée. Réaction H. van den Bergh directe $++$.

Le foie régresse. L'ictère tend à disparaître. Il persiste encore 4 mois plus tard une petite insuffisance hépatique.

Le malade, souffrant de douleurs rhumatismales, prenait depuis 6 mois une médication à base de cincophène. Il aurait absorbé 70 gr. d'acide phénylcincophénique avant que ne surviennent les accidents.

OBSERVATION CII

(Cas III de Comfort)

Un homme de 46 ans entre à l'hôpital pour ictère. Celui-ci a débuté il y a 10 jours, s'accompagnant de douleurs dans la région épigastrique droite, de selles diarrhéiques et d'urines foncées. A l'entrée, le malade est somnolent. Le bord du foie est perçu à 5 cm. sous le rebord costal. La bilirubinémie est à 150 mg. p. 1.000 ; le H. van den Bergh est direct $++$. La sérologie et la ponction lombaire sont négatives.

On trouve des réflexes augmentés à droite. P.L. = 0.

On apprend que le malade ayant souffert de paresthésie des jambes et d'une ataxie, s'est trouvé soulagé par la prise quotidienne de 5 grains de cincophène. Il aurait pris en 3 mois environ 95 gr. de cette drogue.

La bilirubinémie étant descendue à 0,043 mg., l'ictère disparu, le malade quitte le service au bout d'un mois.

Revu 2 mois plus tard, le malade est toujours très faible, il se plaint de constipation et de ballonnement abdominal douloureux. Un test à la bromosulfonphtaléine montre la persistance d'une certaine rétention. La bilirubinémie est à 22 mg.

Revu 6 mois après le début de l'ictère, l'état général du patient est bon. Les tests hépatiques sont enfin à peu près normaux.

OBSERVATION CIII

(Cas IV de Comfort)

Un homme de 64 ans est hospitalisé en mai 1932 pour ictère grave. Celui-ci est apparu il y a une quinzaine de jours, précédé par des vomissements et des urines très foncées. L'ictère s'est rapidement aggravé et à l'entrée dans le service, le malade est somnolent et très apathique, précomateux. Ni le foie ni la rate ne sont perçus. La sérologie est négative.

La bilirubinémie est très importante.

L'épreuve de Huijmans van den Bergh est directe $+++$.

L'examen des urines ne met en évidence ni plomb, ni arsenic, cependant on trouve leucine et tyrosine.

La rétention de galactose signe une insuffisance hépatique importante.

Fin juin, l'état général amélioré, le malade quitte le service. Le foie est perçu. le test de rétention est plus favorable. Le pronostic demeure cependant réservé, par suite de l'aspect atrophique du foie et la présence des acides aminés dans les urines.

Le malade, souffrant de douleurs, avait pris, 3 semaines avant le début de l'ictère, du cincophène.

OBSERVATION CIV

(Cas I de C.R. Weis)

M. G. B. est hospitalisé le 8 mars pour ictère grave et délire. Cet ictère, précédé de troubles digestifs, a débuté il y a 3 semaines et s'est rapidement accompagné de léthargie.

A l'entrée, l'ictère est intense, sans température. On note des œdèmes des chevilles et un foie très diminué de volume.

Les réflexes sont abolis.

L'examen des urines montre un peu d'albumine et quelques hématies.

Les examens de sang révèlent une polynucléose à 88 %, une Hb à 90 % ; l'index ictérique est à 40. Le B.W. négatif.

L'azote non protéique est un peu diminué. L'épreuve à la B.S.P. montre une légère rétention.

Le malade décède le 14 mars.

Autopsie : Foie diminué de volume, pesant 640 gr., avec surface recouverte de nodules jaunâtres.

Nécrose parenchymatique généralisée avec zones de dégénérescences graisseuse alternant avec des régions où la régénération cellulaire est plus marquée.

On apprend que le malade a pris, pour des douleurs articulaires depuis 3 mois environ chaque jour 4 gr. d'Atophan.

Il ne semblait pas présenter antérieurement de tares hépatiques.

OBSERVATION CV

(Cas n° 2 de C.R. Weis)

M. J. P., âgé de 65 ans, est hospitalisé le 1^{er} janvier 1931 pour ictère et délire.

Cet ictère a débuté il y a deux semaines, accompagné de vomissements et d'urines foncées. Il avait été précédé d'une phase d'asthénie, d'anorexie, de lassitude et de nausées.

Rapidement l'ictère s'accroît, s'accompagne d'oligurie, d'incontinence sphinctérienne et d'anorexie presque totale. Des épisodes de délire et de confusion mentale rapprochée, ainsi qu'une température à 37°8, fait hospitaliser le malade.

A l'entrée, on note de l'œdème des mains et des pieds. Un foie très diminué de volume. Pas de liseré de Burton.

Les urines sont rares, très foncées, contenant de l'albumine, de la bile et quelques cylindres.

Les examens de Labo montrent une polynucléose à 90 %. Hb. 85°. B.W. = 0. Index ictère 54. Les tests montrent une atteinte hépatique nette (85 %). Le coma devenu très profond, le malade décède le 4^e jour de son admission.

Autopsie : Foie diminué de volume, recouvert à sa surface de nodosités jaunâtres. Nécrose dégénérative du parenchyme, dans laquelle on trouve des zones de régénération. Les reins objectivent une légère néphrite.

On apprend que le malade a pris pendant 14 semaines chaque jour 4 gr. d'Atophan.

Il ne présentait pas de tares hépatiques antérieures.

OBSERVATION CVI

(*Cas III de C.R. Weis*)

Mme E. L., âgée de 64 ans, est hospitalisée pour ictère et coma le 15 novembre.

Au début du mois elle s'est plainte de nausées, vomissements, anorexie et d'une lassitude généralisée. Deux jours après ces troubles, apparaît un ictère qui s'accroît rapidement et la malade sombre dans le coma.

En juillet dernier, elle commence à prendre quotidiennement 0,9 gr. par jour de Farastan (mono-iodo-cinchophène), ce qui soulage énormément ses douleurs.

Elle a donc pris ce médicament pendant 4 mois, n'a jamais présenté auparavant de troubles hépatiques ou biliaires.

Les examens de laboratoire pratiqués à l'entrée montrent : un index ictérique très positif ; le taux des protéines est à 44 %, l'urée sanguine à 0,28 ; l'épreuve de B.S.P. est à 70 % ; la réaction de Hyjmans van den Bergh est directe ++.

La malade, toujours dans le coma, décède 4 jours après son admission, soit 15 jours après le début des troubles.

Autopsie : Foie réduit à la taille d'une grosse orange. Atrophie jaune aiguë typique.

OBSERVATION CVII

(*Cas I de Mogena*)

Paul M., âgé de 31 ans, sans antécédents hépatiques, prend irrégulièrement de l'atophan pour douleurs articulaires depuis 3 mois, lorsqu'il se plaint de nausées et d'asthénie.

Un ictère survient quelques jours plus tard, avec urines foncées, selles décolorées. S'accompagnant de somnolence et d'étourdissement, l'ictère fonce rapidement. Le foie et la rate sont de volume normal. Un tubage duodénal donne une bile peu colorée, mais

n'améliore pas la jaunisse, puisque 5 semaines après le début, la coloration s'accroît encore. Le malade fait alors une poussée de fièvre, tandis qu'un œdème malléolaire fait son apparition. Il n'y a pas d'albumine dans les urines. Ce n'est que 5 mois après le début de l'ictère que celui-ci faiblit et que l'infiltration disparaît. On perd le malade de vue.

OBSERVATION CVIII

(*Cas II de Mogena*)

Une femme âgée de 31 ans, sans antécédents hépatiques, souffrant de douleurs articulaires, prend pendant 2 mois 1 à 2 gr. par jour d'atophan, quand survient un ictère extrêmement intense, accompagné de selles décolorées.

La malade sombre rapidement dans le coma et décède.

OBSERVATION CIX

(*Cas III de Mogena*)

M. E. L., âgé de 52 ans, ancien paludique et syphilis traitée, apparue il y a 25 ans. Prend pendant 15 jours, chaque jour, 1 gr. d'atophan. Apparition rapide de troubles digestifs : nausées, inappétence, suivis au bout de 10 jours d'un ictère d'importance moyenne. Le foie est augmenté de volume.

Un test d'hyperglycémie provoquée montre une altération des fonctions hépatiques. Au bout de un mois, l'ictère s'éclaircit et le foie diminue de volume.

OBSERVATION CX

(*Cas IV de Mogena*)

Mme H. S., âgée de 43 ans, souffrant de douleurs rhumatismales, prend, à l'occasion de névralgies, 1 gr. d'atophan par jour pendant 8 jours.

Une semaine après la dernière prise, précédé de prurit, apparaît un ictère qui fonce rapidement et qui persiste 3 mois avant de décroître. Les urines sont foncées, les selles sont peu décolorées, il n'y a ni douleur, ni vomissements. Le volume du foie semble avoir peu varié.

OBSERVATION CXI

(*Cas de Fraser*)

Une malade, âgée de 38 ans, souffrant de douleurs articulaires, est traitée par différentes thérapeutiques qui l'améliorent (aspirine-salicylate).

A la suite de rechute, 3 semaines après le traitement précédent,

elle prend tous les soirs une tablette de cincophène (0,50 gr.). Après cinq jours, la malade remarque un début d'ictère. Bien que le médicament soit immédiatement arrêté, celui-ci s'intensifie rapidement. La malade, affaiblie, cesse son travail 25 jours après le début de la jaunisse.

Devenue rapidement comateuse, elle est hospitalisée une semaine plus tard. A l'entrée, l'ictère est intense. Les urines sont chargées de bile, la température à 37°5.

On note une hémiparésie du côté droit, des signes méningés, un Babinski bilatéral et un clonus bilatéral.

La malade décède sans reprendre conscience.

Autopsie : Foie diminué de volume (1.080 gr.). Histologiquement, on décrit une atrophie jaune subaiguë. Aspect de nécrose généralisée des cellules hépatiques, entourées de tissu conjonctif hyperplasié.

OBSERVATION CXII

(Cas III de Weir et Comfort)

Un homme de 52 ans hospitalisé pour ictère.

Il a pris deux mois auparavant une quantité indéterminée d'oxyiodide. Au bout de six semaines est apparu un ictère progressif qui lui fit interrompre la médication.

A l'entrée, ictère peu important. Foie augmenté de volume. La réaction de Van den Bergh est directe positive. La bilirubinémie est à 0,58 gr., pour redescendre deux semaines après à 0,025 gr.

L'état du malade s'étant amélioré, il quitte le service.

OBSERVATION CXIII

(Cas IV de Weir et Comfort)

Un homme de 52 ans est hospitalisé pour ictère.

Il a absorbé, 3 semaines avant son admission, 30 tablettes d'oxyiodide en dix jours. Rapidement une sensation de lassitude et de faiblesse, suivie d'un ictère progressif, est apparu. A l'entrée, la palpation montre un foie augmenté de volume, sensible. La rate n'est pas perçue. La bilirubinémie est à 0,057 gr., pour redescendre une semaine après à 0,025 gr. L'urée sanguine est à 0,52. Un tubage duodénal ramène de la bile. Le test à la B.S.P. montre une légère insuffisance hépatique. L'ictère s'éclaircit et le malade quitte le service au bout de trois semaines.

La vésicule biliaire, exclue à l'entrée, paraît bien imprégnée sur les dernières radiographies. On note dans les antécédents un certain degré d'alcoolisme chronique.

OBSERVATION CXIV

(Cas VI de Weir et Comfort)

Une femme de 53 ans est hospitalisée pour ictère.

Elle a pris pendant 5 semaines une quantité indéterminée de cincophène. Deux jours avant son admission, elle a ressenti de violentes douleurs abdominales, suivies le lendemain d'un ictère léger. A l'entrée, l'ictère est peu important, mais la palpation du cadran supérieur droit de l'abdomen est douloureuse. L'hémoglobine est à 55 %, la bilirubinémie est à 0,100 gr. Le test à la B.S.P. montre une insuffisance hépatique certaine. Un tubage duodénal ramène de la bile, les urines contiennent de la tyrosine. La malade quitte le service malgré la persistance de l'ictère.

Il est à noter que la malade a présenté dans ses antécédents des crises aiguës de sclérodémie qui se sont d'ailleurs renouvelées par la suite, alors que l'ictère avait disparu.

OBSERVATION CXV

(Cas VII de Weir et Comfort)

Une femme de 65 ans est hospitalisée pour ictère.

Elle avait pris, deux mois auparavant, 1,50 gr. de cincophène par jour. L'apparition d'un prurit l'oblige à interrompre la médication au bout de deux semaines. Quelques jours après survient un ictère sans température ni douleur. La malade est anorexique et présente des nausées et de l'œdème. Malgré la recrudescence des douleurs abdominales, l'ictère a disparu 30 jours après son début. La bilirubinémie est à 0,017. La réaction de Van den Bergh est directe positive. La radiographie montre une vésicule normale, le diagnostic est celui de cirrhose toxique.

OBSERVATION CXVI

(Cas IX de Weir et Comfort)

Un homme de 54 ans est hospitalisé pour ictère.

Il a pris depuis trois mois, par périodes de dix jours avec intervalle libre égal, 9 capsules par jour d'oxylodide. Dès la première semaine, il a présenté pendant deux jours des nausées, des vomissements, des diarrhées. Un mois plus tard, l'apparition d'un urticaire généralisé est suivi d'une seconde crise digestive. L'ictère d'emblée intense lui fait suite. Le foie, sensible, est augmenté de volume. La bilirubinémie est 0,016, la réaction de Van den Bergh est directe positive. La radiographie montre une vésicule normale. L'amélioration de son état permet au malade de quitter le service un mois plus tard avec le diagnostic de cirrhose toxique.

OBSERVATION CXVII

(Cas XIII de Weir et Comfort)

Une femme de 60 ans est hospitalisée pour ictère, en août 1932. Elle a pris au mois de mai 12 gr. de cincophène, interrompu par l'apparition d'une urticaire au bout de dix jours.

Un mois plus tard, la malade a perdu 5 kilos et se plaint de nausées et d'un état de faiblesse générale qui, accompagné de douleurs de la région épigastrique, persiste jusqu'à l'apparition de l'ictère. Celui-ci est d'emblée intense. La limite inférieure du foie est perçue. La bilirubinémie est à 0,500. La réaction de Van den Bergh est directe positive. Les urines contiennent de la bile et de la tyrosine. Le cholestérol total : 2,28 gr. ; estérifié : 0,64 gr. Test hépatique normal. Malgré une exacerbation des symptômes digestifs transitoire, l'ictère s'éclaircit. La malade quitte le service au bout de 3 mois.

OBSERVATION CXVIII

(*Cas de Lenzner, Lockie et Becker*)

Une femme de 59 ans prend en un jour 2 gr. de cincophène. Elle n'a jamais, semble-t-il, utilisé ce produit auparavant. Dès le lendemain apparaissent des nausées, des vomissements et un ictère. La malade est anorexique et présente des épisodes de délire. A l'entrée, l'ictère est intense, les selles sont décolorées, les urines sont foncées, contenant un peu d'albumine, des sels biliaires et quelques hématies. Ni le foie ni la rate ne sont perçus. Les réflexes sont normaux. On trouve une légère microcytose et 17.000 globules blancs. Les examens de laboratoire donnent les résultats suivants :

- Phosphatase : 7,3 unités Bodgardai.
- Glycémie : 0,60. Urée sanguine : 1,10 gr.
- Protéine totale : 51 ; Sérine : 24 ; Globuline : 27.
- La bilirubinémie est à 0,200 gr.
- Hanger : +++++.

Rapidement l'état général s'aggrave, elle devient somnolente, sombre dans le coma et décède douze jours après le début de l'ictère. On note la diminution progressive du foie à la percussion et l'apparition d'une ascite avec oligurie.

A l'autopsie, foie présentant des lésions typiques d'atrophie jaune aiguë, et pesant 650 gr. Les reins présentent des lésions de dégénérescence graisseuse des cellules épithéliales des tubes contournés.

OBSERVATION CXIX

(*Cas I de Rickets*)

Une femme de 42 ans est hospitalisée pour ictère et coma.

Elle prend depuis six mois de l'atophan à forte dose. Il y a deux mois, elle s'est plainte de violentes douleurs dans la région hépatique. L'ictère est apparu progressivement. A l'entrée, il est intense, les selles sont mastic, les urines sont colorées, contenant de l'albumine et de la bile. Le foie, dont on avait déjà remarqué l'augmentation de volume il y a plusieurs années, déborde le rebord costal d'une main.

La glycémie est à 0,80. L'urée sanguine à 0,75. L'hémoglobine à 82 % ; la sérologie est négative. Il n'y a pas de température. Le coma devient plus profond, il apparaît un œdème des paupières, des convulsions et la malade décède quinze jours après le début de l'ictère. On note dans les antécédents un ictère apparu à l'âge de 7 ans. Depuis 10 ans, la malade souffrait irrégulièrement de « crises vésiculaires » et on avait noté 5 ans auparavant une masse vraisemblablement vésiculaire. Il semble d'autre part que la malade avait présenté des signes d'intolérance à l'ingestion d'aspirine.

A l'autopsie : foie de 830 gr. présentant des lésions typiques d'atrophie jaune aiguë. La vésicule est normale.

OBSERVATION CXX

(Cas II de Rickets)

Une femme de 60 ans est hospitalisée pour ictère. Elle a pris environ 8,5 gr. d'atophan, réparti irrégulièrement sur plusieurs semaines. Il y a deux mois sont apparus des nausées et des vomissements, auxquels succéda un ictère accompagné d'un début d'ascite. A l'entrée, l'ictère est intense avec selles décolorées. Les urines sont acajou, contenant de l'urobiline. On note une ascite considérable qui, à sa partie inférieure, se confond avec l'œdème des membres inférieurs. Le sucre et l'urée sanguine sont normaux. La sérologie est négative. Le test de galactosurie provoquée montre une légère rétention. La malade, qui se plaint de douleurs abdominales sourdes depuis son entrée, est anorexique. Elle sombre progressivement dans un état d'inconscience et décède comateuse, six semaines après le début de l'ictère.

Autopsie : Foie de 820 gr. présentant des lésions de cirrhose toxique. On note un œdème du cæcum et du gros intestin, ainsi qu'un hydro-thorax bilatéral. Le pancréas est congestionné.

OBSERVATION CXXI

(Cas III de Rickets)

Une femme de 50 ans est hospitalisée pour ictère. Celui-ci est apparu un mois après la cessation d'un traitement de 15 jours à l'atophan (la dose totale absorbée est de 15 gr.). On remarque que l'année précédente, la malade avait absorbé sans inconvénient quelques tablettes de ce même produit. A l'entrée, l'ictère est sombre, les nausées et les vomissements en voie de disparition, les selles sont décolorées, les urines, colorées, contiennent de la bile et de l'urobiline. A la percussion, la surface hépatique paraît considérablement diminuée. L'urée sanguine et la glycémie sont normaux, l'hémoglobine est à 0,55, et globules blancs 13.000.

Trois semaines plus tard, on note l'apparition d'œdème des membres inférieurs et de liquide abdominal. Les urines sont rares.

La malade décède dans le coma, présentant un tableau d'anasarque généralisé. On ne retrouve pas d'antécédent hépatique ni toxique.

Autopsie : Foie de 600 gr. présentant des lésions d'atrophie jaune aiguë.

OBSERVATION CXXII

(*Cas IV de Rickets*)

Une femme de 37 ans est hospitalisée pour ictère.

Depuis 5 mois elle présente une éruption non inflammatoire généralisée. Elle a pris il y a quatre mois 5 gr. de farastan. L'ictère n'est apparu qu'il y a une semaine, apyrétique, avec vomissements, nausées et diarrhées. Le foie est perçu augmenté de volume. Les urines contiennent de l'urobiline. Les tests de galactosurie provoquée signent une insuffisance hépatique qui va disparaître progressivement. L'ictère s'éclaircit et la malade quitte le service trois semaines plus tard.

OBSERVATION CXXIII

(*Cas V de Rickets*)

Une femme de 75 ans est hospitalisée pour fracture du fémur.

L'examen révèle un ictère. On apprend que deux mois auparavant, la malade a commencé à prendre du cincophène et malgré la perte d'appétit et une sensation de réplétion gastrique après les repas, a poursuivi irrégulièrement le traitement. La dose totale ingérée est de l'ordre de 50 gr. Elle a présenté des douleurs abdominales et des nausées quelques jours avant son admission. L'abdomen est distendu, renfermant du liquide, le foie n'est pas perçu, les urines contiennent de la bile, la sérologie est négative.

On réduit sous anesthésie générale la fracture. Les jours suivants, la malade se plaint de douleurs épigastriques, puis apparaît un œdème de la jambe, suivi de trois hématémèses importantes. La malade décède dans le coma un mois après le début de l'ictère.

Autopsie : Foie de 650 gr. présentant des lésions de dégénérescence graisseuse et d'atrophie jaune subaiguë. On note de l'ascite et un léger hydrothorax.

OBSERVATION CXXIV

(*Cas I de Permann et Goerhing*)

Mme R. B., 42 ans, est vue le 7 janvier 1932 pour un ictère apparu il y a 5 jours. Il a été précédé pendant 48 heures de troubles digestifs. Rapidement l'état général s'altère, les douleurs digestives réapparaissent, interdisant toute alimentation autre que par voie rectale ou parentérale, qui doit être interrompue à la suite d'hémorragies.

Les examens de laboratoire montrent un index ictérique à 200

et un taux d'azote non protéique à 89.

Les urines contiennent de l'albumine, des cellules épithéliales et du pus.

La malade délire et décède le 2 février, soit 33 jours après le début des troubles.

L'entourage révéla que la malade commença à absorber six semaines auparavant, pour des douleurs de l'épaule, environ 35 gr. de Farastan (mono-iodo-cincophène) et ne cessa la médication qu'à l'apparition des premiers troubles digestifs.

Autopsie : Montre un foie de taille réduite et parsemé de granulations jaunâtres. L'histologie révèle une dégénérescence granuleuse des cellules hépatiques, dont certaines sont complètement désintégrées. Elles contiennent toutes des pigments biliaires.

OBSERVATION CXXV

(*Cas II de Permann et Goerhing*)

M. C. D., 60 ans, entre dans le service pour ictère. Celui-ci est apparu il y a une dizaine de jours, précédé par un état de malaise et des nausées. A l'entrée, l'ictère est intense, le malade se plaint de douleurs post-prandiales et de la persistance d'un état nauséux. On perçoit le bord inférieur du foie, qui est sensible à la palpation. Il n'y a ni douleurs, ni vomissements, ni température.

Les selles et les urines contiennent une assez forte quantité de bile.

La réaction d'H. van den Bergh est directe très positive.

Le malade devient comateux et décède 15 jours après le début des symptômes.

L'interrogatoire avait révélé que 2 mois avant les premiers troubles, le malade avait commencé à ingérer quotidiennement 0,97 gr. de cincophène et ceci régulièrement pendant toute cette période, soit un total de 162 gr.

Autopsie : Le foie, parsemé de granulations jaunâtres, est de poids normal. On trouve des zones étendues où les cellules hépatiques sont nécrosées. Toutes les étapes de dégénérescence graisseuse sont observées avec destruction à peu près complète des lobules centraux. Certaines cellules présentent une autolyse complète avec disparition des noyaux.

OBSERVATION CXXVI

(*Cas de D.W. Ingham*)

Une femme de 63 ans est hospitalisée comateuse.

Elle présente un ictère très foncé de couleur bronzée, qui a débuté il y a 48 heures, accompagné de douleurs abdominales dont l'intensité a nécessité une piqûre de morphine. La malade calmée sombre dans le coma et décède le jour même de son admission, soit 2 jours après le début de l'ictère.

On note à l'entrée une éruption importante de papules et de macules de la face et du front. La température est à 39°7. Les urines sont foncées et contiennent des pigments biliaires et des traces d'albumine.

L'interrogatoire de l'entourage apprend que la malade a depuis un an suivi différents traitements pour des rhumatismes. Elle a commencé à prendre il y a 3 mois une spécialité à base de cincophène et jusqu'à l'apparition de l'ictère, elle a absorbé 51 gr. de cincophène. Lorsque la malade a commencé à utiliser cette drogue, elle s'est plainte de douleurs abdominales avec vomissements et nausées. Un rash scarlatiniforme est apparu sur le front et sur la face après chaque prise de médicament, ce qui l'obligea à réduire de moitié les doses qui lui avaient été prescrites. Les phénomènes persistent cependant, mais avec moins de sévérité.

Pas d'autres antécédents personnels ni familiaux.

Autopsie : Le foie, couvert de grains jaunâtres, pesait 800 gr. On remarque de nombreuses zones de coloration jaune, où l'histologie trouve des îlots de parenchyme hépatique détruit. Les cellules apparaissent très modifiées et granuleuses pour la plupart, séparées par du tissu conjonctif hyperplasié. Prolifération des canaux biliaires néoformés. Lymphocitose disséminée. La vésicule est normale.

OBSERVATION CXXVII

(*Cas de Peluse*)

Une femme de 37 ans est hospitalisée pour un ictère apparu il y a un mois et dont la coloration s'est progressivement intensifiée. Une semaine auparavant, elle se plaignait de violentes douleurs du quadrant supérieur droit de l'abdomen.

À l'entrée, les selles sont décolorées. Les urines, foncées, riches en bile, contenant un peu d'albumine, du pus et des cellules épithéliales.

Pas de température. Polynucléose à 88 %. Les temps de saignement et de coagulation sont augmentés. La réaction d'H. van den Bergh est positive directe et indirecte.

La palpation du foie est sensible. Rapidement, apparition d'une distension de l'abdomen qui conduit à une ascite énorme gênant la respiration de la malade, accompagnée d'œdèmes importants des membres inférieurs.

L'ictère est d'une couleur jaune d'or remarquable.

On pratique une transfusion, qui est interrompue après 200 cc., la malade présentant des signes de choc transfusionnel, décède peu après.

Dans les 3 mois que précédèrent l'apparition de la jaunisse, la patiente avait absorbé 30 tablettes d'une spécialité contenant du cincophène et de la colchicine. Soit environ 10 gr. de l'un et 0,01 gr. de l'autre.

Comme antécédents digestifs, on ne retrouve que l'apparition de douleurs épigastriques consécutives à l'ingestion de repas gras.

Autopsie : Le foie est atrophie et pèse 580 gr. Sa surface est parsemée de granulations jaunes.

L'examen histologique ne permet pas de retrouver des cellules hépatiques intactes. Certaines sont remplacées par des débris granuleux parsemés de canalicules biliaires, d'autres présentent tous les stades de la dégénérescence graisseuse. Le tissu est envahi de polynucléaires et de lymphocytes.

OBSERVATIONS CXXVIII à CXXXVIII

Décès par atrophie jaune aiguë du foie avec absorption préalable de cincophène relevés à l'Université de Chicago

(Cas cités par Palmer, Woodal et Way)

Cas I, N° 1.483, 1927. — Malade arthritique de 66 ans ayant pris du cincophène et divers autres médicaments à doses inconnues. Foie d'atrophie jaune aiguë pesant 1.050 gr.

Cas II, N° 2.281, 1931. — Malade de 42 ans ayant pris du cincophène pendant plusieurs mois. Foie d'atrophie jaune aiguë pesant 830 gr.

Cas III, N° 2.410, 1931. — Malade de 60 ans ayant pris du cincophène avant qu'il ne décède. Foie de nécrose subaiguë avec zone de régénération, pesant 820 gr.

Cas IV, N° 2.572, 1932. — Malade de 46 ans ayant pris du cincophène pendant treize mois. Une *ponction-biopsie* montre des lésions d'atrophie jaune aiguë du foie confirmées deux mois plus tard par l'autopsie. Foie de 870 gr.

Cas V, N° 2.817, 1933. — Malade de 49 ans ayant pris 15 gr. d'atophan en 15 jours. A l'autopsie, foie d'atrophie jaune aiguë pesant 600 gr.

Cas VI, N° 2.893, 1933. — Malade de 75 ans ayant pris 1,50 gr. de cincophène par jour pendant trois mois. Foie de nécrose toxique avec zones de régénération et aspect cirrhotique localisé pesant 650 gr.

Analyse de 6 cas d'atrophie jaune aiguë du foie à évolution fatale relevés par Palmer et Woodal dans leur service

Cas 35.540. — Absorption certaine de cincophène, foie d'atrophie jaune aiguë de 830 gr.

Cas 44.720. — Absorption certaine de cincophène, foie d'atrophie jaune aiguë pesant 820 gr.

Cas 1.596. — Absorption certaine de cincophène, foie de cirrhose toxique pesant 600 gr.

Cas 82.632. — Absorption certaine de cincophène, foie d'atrophie jaune aiguë pesant 650 gr.

Cas 47.635. — Absorption de cincophène possible, foie d'atrophie jaune aiguë de 880 gr.

OBSERVATION CXXXIX

(Cas de Boros)

Un homme de 36 ans est hospitalisé pour un ictère apparu il y a trois semaines. Il a pris en 10 mois une centaine de tablettes de cincophène.

Pas d'antécédents hépatiques ou vésiculaires.

Depuis 9 ans, ce sujet voyait reparaitre, chaque mois d'août, un rhume des foins très pénible, accompagné de signes d'asthme, de rhinite, de larmoiements, et qui fut traité avec une amélioration passagère par des injections de pollen.

L'ictère étant apparu au début de septembre, précédé par des malaises, de l'anorexie et une lassitude générale, on remarque avec intérêt que, le mois précédent, le malade n'a pas souffert de cette affection saisonnière habituelle.

A l'entrée, l'ictère est généralisé, le malade est apyrétique. Le foie déborde le rebord costal de deux travers de doigt. Les urines sont foncées, les selles de coloration très foncée. La rate n'est pas perçue.

Un tubage duodénal ramène une bile foncée et épaisse (bile C surtout) et les tubages sont continués quotidiennement, soulageant le malade.

Une gastroscopie montre une muqueuse d'un jaune intense. Index ictérique 250. H. van den Bergh indirecte très positive : 10 U. Hémoglobine 90 %. Globules blancs 10.500. Cholestérol total 1,65. Ch. estérifié 0,84. Urée sanguine 0,16.

Un mois plus tard, le foie a diminué de volume, l'index ictérique est descendu à 50. Mais on remarque un début d'ascite et un œdème du pied.

Six mois plus tard, les différents symptômes ont disparu. Des tests au galactose et à la B.S.P. attestent l'état normal des fonctions hépatiques.

Le malade revient un an après le début de l'ictère. Il n'a revu ni son rhume des foins, ni son asthme. On pratique une intradermo-réaction au pollen qui donne une papule très positive. La conjonctive reste aussi très sensible au pollen.

OBSERVATION CXL

(Cas II de Sugg)

Il s'agit d'un malade qui a pris de l'atophan irrégulièrement pendant plusieurs années sans inconvénient. En novembre 1931, après avoir absorbé 15 gr. en quatorze jours, il se plaint d'anorexie et

de perte de poids : ictère léger et selles décolorées. Trois mois plus tard, une nouvelle prise d'atophan déclenche un second ictère qui ne rétrocéda qu'au bout de six mois.

OBSERVATION CXXLI

(Cas III de Sugg)

Il s'agit d'un malade qui a pris de l'atophan pendant plusieurs années sans aucun trouble. En 1933, une nouvelle cure d'atophan déclenche un ictère d'intensité moyenne, précédé de nausées et de vomissements. Quelques mois plus tard, une dose de 42 gr. répartie sur 15 jours fait apparaître un nouvel ictère avec ascite, qui nécessita 4 mois d'hospitalisation.

OBSERVATION CXXII

(Cas IV de Sugg)

Il s'agit d'un malade qui a pris pendant plusieurs années de grosses doses d'atophan sans inconvénient. Une cure d'atophan déclencha par la suite un ictère grave mortel. L'autopsie montra des lésions d'atrophie jaune aiguë du foie.

OBSERVATION CXXIII

(Cas V de Sugg)

Un malade a pris pendant plusieurs années irrégulièrement de l'atophan en quantité importante, puisqu'il absorba 250 gr. en 4 mois sans aucun trouble. Quelque temps après, une cure de 100 gr. déclencha un violent ictère avec prurit généralisé, le foie était augmenté de volume, la guérison eut lieu en six mois.

OBSERVATION CXXIV

(Cas VI de Sugg)

Un malade a pris pendant plusieurs années irrégulièrement de l'atophan sans inconvénient. En 1934, il fait une cure de 75 gr. L'année d'après, une autre cure répartie sur un mois provoque 15 jours après le début de la médication un ictère accompagné de bile dans les urines, de prurit, d'hépatomégalie et d'ascite. Le malade guérit au bout de trois mois. Un an plus tard, le foie était encore augmenté de volume.

OBSERVATIONS CXXV à CL

(Cas cités par Bloch et Rosenberg)

Cas I. — Un malade a pris du farastin à 18 mois d'intervalle. A la fin de la seconde période apparurent des symptômes d'intoxication et le malade mourut. A l'autopsie : foie de cirrhose toxique pesant 1.250 gr.

Cas II. — Un malade prend du novatophan sans inconvénient. Une seconde prise vit apparaître une perte de poids, de la faiblesse et des selles décolorées. Au bout de trois mois le malade décède. A l'autopsie : foie de cirrhose toxique.

Cas III. — Un malade décède 9 mois après avoir pris 10 gr. de néocincophène. Autopsie : foie de cirrhose toxique pesant 1.000 gr.

Cas IV. — Il s'agit d'un ictère bénin apparu après une crise de 17 gr. d'atophan.

Cas V. — Un malade, après avoir pris de l'atophan, fait une cirrhose toxique subaiguë, après une reprise de 0,15 gr., il décède.

Cas VI. — Il s'agit d'un malade qui prend 31 gr. d'atophan en 3 semaines. A l'autopsie : foie de cirrhose toxique.

OBSERVATION CLI (*Cas de Lichtmann*)

Un homme de 47 ans est hospitalisé pour ictère.

Un mois auparavant, il a pris, en une semaine, 8 gr. de cinco-phène et immédiatement se déclara un prurit qui ne tarda pas à se généraliser.

Il est à noter cependant que depuis quelque temps, le malade ne se sentait pas bien et qu'il avait ressenti des douleurs dans la région hépatique avant qu'il n'absorbe le médicament.

A l'entrée : Ictère marqué, selles mastiées, urines foncées contenant une grosse quantité de bilirubine et de l'urobilinogène.

Pas de température. Le foie, d'abord non perçu, augmente sensiblement de volume par la suite. La rate n'est pas sentie.

Les examens de laboratoire donnent les résultats suivants : Hémoglobine 84 %. Globules blancs 7.000. Hypercholestérolémie totale qui, de 3,55 gr. à l'entrée, descend un mois plus tard à 2,75 ; la fraction estérifiée passe de 1,90 à 1,30. L'index ictérique descend de 26 à 6. Glycémie 0,83. Urée sanguine 0,70. Protéines totales 0,67 avec rapport S/G normal. Les tests montrent une perturbation des fonctions hépatiques. La sérologie est négative.

On notera que le malade a présenté une forte réaction de sensibilisation à l'utilisation contre le prurit de 1/2 mg. de Gynergène, bien qu'une réaction à des anticorps hétérophiles n'ait pas donné de résultats positifs. De plus, les douleurs des genoux, durant depuis de nombreuses années et contre lesquelles fut employé le cinco-phène, disparurent lors de l'apparition de l'ictère, pour revenir six semaines plus tard, quand celui-ci disparut.

OBSERVATION CLII (*Cas I de Mac Bryde*)

Une jeune femme de 37 ans est hospitalisée le 13 février 1940 pour un ictère datant de dix jours, accompagné de violentes dou-

leurs dans la région hépatique. Les selles sont un peu décolorées, mais ne contiennent pas de bile. La malade se plaint de prurit depuis deux semaines.

Il est à noter que depuis plusieurs années la malade souffrait de douleurs gastriques et avait beaucoup maigri.

A l'entrée, la malade est apyrétique, le bord du foie n'est pas perçu, la palpation du quadrant supérieur droit de l'abdomen est douloureuse. Pas de rate.

La numération sanguine est normale, le Bordet-Wasserman est négatif. Temps de prothrombine : 35 secondes. Les urines sont riches en bile.

L'index ictérique, qui est de 55 à l'entrée, tombe à 17,5 et la malade est opérée le 22 février, avec l'arrière-pensée de calculs vésiculaires.

A l'intervention, la vésicule et les voies biliaires et le cholédoque sont explorés. On ne trouve rien d'anormal, aucun signe d'inflammation. Le foie semble normal. On découvre cependant un ulcère duodénal juxta-pylorique.

Des tests hépatiques montrent, le 1^{er} mars, une atteinte indéniable des fonctions hépatiques.

L'interrogatoire révèle que la malade n'a pas pris d'autre médicament qu'environ cinq capsules d'un produit contenant 0,30 gr. de cincophène par capsule. Ceci un mois avant le début de l'ictère et du prurit. On ne retrouve pas d'autre étiologie.

L'ictère étant en voie de régression, la malade quitte le service au début de mars pour poursuivre le traitement chez elle.

OBSERVATION CLIII

(*Cas II de Mac Bryde*)

Le malade, un jeune garçon de 10 ans, est vu le 3 mars 1939, présentant alors un ictère intense. Le foie est très augmenté de volume, déborde le rebord costal de 6 cm. L'enfant est vif et alerte.

L'interrogatoire apprend que cinq mois auparavant, il avait commencé à recevoir 3 à 4 capsules par 48 heures d'un produit à base de cincophène. La médication fut répétée irrégulièrement à plusieurs semaines d'intervalle, et il n'avait pas reçu de cincophène depuis longtemps lorsqu'il prit, le 1^{er} mars, une capsule et demie de ce même produit. La dose totale ingérée ne semble pas être supérieure à 15 ou 18 capsules, soit environ 5 gr. de cincophène.

L'ictère apparut le 2 mars, soit 24 heures après la reprise du médicament. L'état semble s'améliorer rapidement sous l'influence d'une diète hydrocarbonée sévère, mais sept jours plus tard, l'enfant est trouvé comateux dans son lit.

Hospitalisé immédiatement, on est surpris de constater une réduction considérable du foie, qui n'est plus palpable et dont le bord inférieur est à la percussion bien au-dessus du rebord costal. L'index ictérique est à 170, la glycémie à 0,38, l'examen du liquide rachidien et du sang ne montre rien d'anormal.

L'enfant décède sans avoir repris conscience, dix jours après le début de l'ictère.

L'autopsie montre une atrophie jaune aiguë du foie considérable, foie de 460 gr., alors que normalement il aurait dû être de 850 gr. Ascite importante accompagnée d'hydrothorax et d'hydropéricarde.

OBSERVATION CLIV

(*Cas I de Varela Fuentes, G. Martínez Prado y G. Gomel del Valle*)

Un malade de 49 ans sans antécédents hépatiques a pris pendant 20 jours 3 comprimés par jour à 0,35 gr. de cincophène. Les jours suivants, le malade a reçu une injection intra-musculaire par jour pendant 3 jours de phénylcincophène à 0,25 gr. Entre les 2^e et 3^e injections est apparu un ictère d'allure catarrhale qui se résorba en 45 jours. Le malade se plaignait un peu durant les jours précédents d'intolérance digestive.

On ne trouve ni prurit, ni hépatosplénomégalie. Les tests hépatiques montrent une discrète insuffisance qui régressa rapidement par la suite. Mac Lagan : passe de 23 à 6 ; Gros : $++$. Le taux des protéines est normal. Bilirubinémie descend de 0,025 à 0,01. Cholestérol total passe de 1,60 à 2,20. Cholestérol estérifié passe de 0,60 à 1,28 ; Cholestérol libre passe de 1,06 à 0,92.

OBSERVATION CLV

(*Cas II de Varela Fuentes, G. Martínez Prado y G. Gomel del Valle*)

Malade de 46 ans sans antécédents hépatobiliaires. Traité pour sciatique par antipyrine, salicylate de soude et 4 comprimés par jour d'atophan. Le deuxième jour après avoir pris 2 gr. de cincophène, il se plaint de malaise général, suivi 24 heures plus tard d'un ictère sans prurit ni œdème.

Tests hépatiques normaux : Mac Lagan : 7. Gros : $+$.

Le cholestérol est un peu augmenté. Le taux des protéines est normal. La guérison survient en 25 jours.

OBSERVATION CLVI

(*Cas III de Varela Fuentes, G. Martínez Prado y G. Gomel del Valle*)

Un jeune homme de 21 ans sans antécédents hépatobiliaires, qui a pris pendant 6 jours un gramme par jour d'atophan pour des douleurs arthritiques. Quinze jours après la cessation du médicament est apparu un ictère bénin qui régressa en trois semaines, sans prurit ni hépatosplénomégalie.

Les examens de laboratoire pratiqués aux 7^e et 20^e jours de la maladie montrèrent une altération discrète des fonctions hépatiques.

Mac Lagan : 21. Gros : $++$. Bilirubinémie un peu augmentée. Le taux des protéines est peu modifié.

OBSERVATION CLVII

(*Cas IV de Varela Fuentes, G. Martinez Prado y C. Gomel del Valle*)

Un homme de 25 ans, sans antécédents hépato-vésiculaires ni alcoolisme, a pris en 75 jours environ 50 gr. de cincophène, qu'il interrompt par suite de diarrhées. L'ictère survient deux mois après la fin du traitement. Il prend une allure grave, s'accompagne d'ascite et d'œdèmes. Devenu comateux, le malade décède 37 jours après l'apparition des troubles. Les tests biologiques montrèrent une grave insuffisance hépatique.

OBSERVATION CLVIII

(*Cas V de Varela Fuentes, G. Martinez Prado y C. Gomel del Valle*)

Une femme de 36 ans opérée de la vésicule biliaire il y a 6 ans, prend pour un lumbago 1 gr. de cincophène par jour. Elle interrompt le médicament au bout de 5 jours par suite d'apparition de nausées, vomissements, prurit et douleurs épigastriques. Une semaine après survient l'ictère, qui disparaît en 15 jours. Le volume du foie était normal. Les tests signèrent une légère insuffisance hépatique.

OBSERVATION CLIX

(*Cas VI de Varela Fuentes, G. Martinez Prado y C. Gomel del Valle*)

Un homme de 55 ans, sans antécédents hépatiques, reçoit plusieurs injections intramusculaires de médicaments divers. Il absorbe ensuite 1 gr. par jour de cette même drogue per os. Dès le 6^e jour apparaît un ictère qui évolue vers la régression en 15 jours. Ni hépato, ni spléno-mégalie. Perturbation des fonctions hépatiques.

OBSERVATION CLX

(*Cas VII de Varela Fuentes, G. Martinez Prado y C. Gomel del Valle*)

Un homme de 58 ans, sans antécédents hépatiques, reçoit 12 injections I.M. de sels de cincophène, pendant six jours il prend ensuite 0,60 gr. de cincophène per os. Une sensation de malaise survenue à la dernière prise lui fait cesser la médication. Le lendemain survient un ictère bénin qui régresse en un mois. Le foie est très augmenté de volume. Les tests montrent une perturbation hépatique importante.

OBSERVATION CLXI

(*Cas de Stabilini, Silvestri et Polli, 1948*)

M. Z... Joseph, âgé de 60 ans, est hospitalisé le 30 mai 1948. Il y a une vingtaine d'années, le malade, souffrant de douleurs articulaires, a commencé à prendre des cachets d'atophan (environ 50). Vers cette période, on lui trouve un gros foie.

Il y a 3 mois, le malade souffre d'une crise douloureuse très violente de l'hypocondre droit. Nouvelle poussée 5 semaines plus tard, pour laquelle on pratique une injection I.V. d'atophan. On note une prostration marquée le jour qui suit et une violente température pendant 12 heures.

Un mois après on refait une injection I.M. de ce même médicament, la réaction est semblable. Enfin, 48 heures avant l'hospitalisation, une injection I.M. d'une demi-ampoule d'atophanyl est pratiquée. Elle est suivie immédiatement après de violentes douleurs lombaires et osseuses diffuses. La température est à 38° une heure après la piqûre. Le lendemain, le malade vomit et devient anurique. L'ictère apparaît progressivement, accompagné de vomissements, le malade est somnolent, devient subcomateux et c'est dans cet état qu'il est hospitalisé.

A l'entrée, l'ictère est d'intensité moyenne, pas de température. Le foie ni la rate ne sont perçus. Les réflexes sont normaux, quoique faibles. L'anurie persiste et la cathétérisme vésical ne ramène dans les 24 heures que 150 cc. d'urines albumineuses et hématiques. On ne trouve ni pigment biliaire, ni urobiline, ni sucre, ni acétone.

Le malade décède dans les 24 heures sans avoir repris conscience.

Les examens de laboratoire : Hanger : ++++. Takata : ++. La réaction d'Hymans van den Bergh est directe ++++. La bilirubinémie est augmentée à 13,6 %. Le B.W. est négatif. Azotémie : 2 gr. Hb. 71 %. V.G. 0,84. L'analyse streptoscopique du sang montre une petite quantité de méthémoglobine.

Autopsie : Le foie est de volume normal. L'examen histologique montre que les cellules des zones périphériques des lobules présentent une nette dégénérescence graisseuse et une stase des régions contro-latérales. On note aussi une importante surcharge graisseuse du cœur, des poumons et des reins, qui semblent avoir été bloqués par embolie graisseuse entraînant une action toxique directe sur les épithéliums capillaires.

Le diagnostic clinique d'hépatonéphrite suraiguë se trouve donc vérifié. On remarque un important syndrome hémolytique, ce qui laisse supposer que l'individu sensibilisé à l'atophan par la cure orale, a présenté une hypersensibilisation lors de premières et secondes injections, et la 3^e piqûre de 0, 25 gr. a été suivie d'un véritable *choc* anaphylactique, le malade étant, 15 jours après la seconde injection, en pleine période d'hypersensibilité.

CONCLUSIONS

A l'occasion de sept cas inédits qui s'ajoutent aux sept cas français connus, nous avons passé en revue 161 observations de la littérature mondiale concernant les ictères au cincophène.

Il apparaît que ni la dose, ni la durée du traitement, ni l'âge, ni le sexe des malades ne sont des facteurs qui interviennent dans l'étiologie de ces accidents.

Les différents types cliniques observés sont :

- 1° L'ictère grave par atrophie jaune aiguë du foie ;
- 2° L'ictère bénin lié à une hépatite dégénérative curable ;
- 3° L'ictère avec ascite réalisant un syndrome clinique du type cirrhose curable ou incurable.

Le pronostic doit être très réservé, la mortalité globale atteignant 50 % des cas. La thérapeutique semble incapable de faire régresser les lésions.

La toxicité chimique du produit ne pouvant être retenue chez l'homme, le facteur déterminant des accidents serait celui d'une sensibilisation acquise ou innée sur un terrain allergique.

La gravité des cas observés implique une utilisation des médicaments à base de cincophène limitée à l'échec des autres thérapeutiques. L'absorption en tant qu'anti-névralgique courant doit être proscrite.

Vu :

Le Doyen,
HERMANN.

Vu :

Le Président de la Thèse,
LEVRAT.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 18 Novembre 1954

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ.

POUR LE RECTEUR ET PAR DÉLÉGATION

Le Vice-Président du Conseil de l'Université :

H. HERMANN.

BIBLIOGRAPHIE

- ALBARY C. — Les maladies médicamenteuses. Masson, 1953, p. 170.
- ALBEAUX-FERNET et LESTRADET. — Ictère à l'atophan. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* (Foie), 7.015/C.
- ANDERSON et TETER. — Acute yellow atrophie of the liver following administration of oxyliolide. *J.A.M.A.*, 1929, 92, p. 93-96.
- BARBOUR et FISK. — Liver damage in dogs after administration of cincophen. *Journ. of Pharmacol. and exp. therap.*, 1933, 48, p. 341.
- BARRON M. — A case of severe effect of the cincophene. *J.A.M.A.*, 1924, 82, p. 2010.
- BEAVER D.C., ROBERTSON H. — Toxic cirrhosis of liver due to cincophene. *Am. J. of Path.*, 1931, 7, p. 237-57.
- BERGER et SCHWEID. — Toxic jaundice of cincophene. *Med. J. and Recherche*, 1932, 136, p. 50.
- BERGSTRAND H. — Ueber die akute und chronische gelbe Leber-atrophie. Stockholm, 1931.
- BIBERFIELD. — Zur Wierkensweises des Atophans. *Zeitschr. fur exp. path. und Ther.*, 1913, 13, p. 301-304.
- BLOCH and ROSENBERG. — Toxic effects of cincophene. *Am. J. Dis. and Nat.*, 1934, n° 1, p. 433.
- BOGEN E. — Toxic effects of cincophene. *California and West. Med.*, 1931-35, p. 261.
- BRAUN. — Jaundice with ascite due to intravenous atophanyl. *J. of Med. Ass. of South Africa*, 1929, 3, p. 157-158.
- BOROS. — Het fever and asthma during and after jaundice due to cincophene poisoning. *J.A.M.A.*, 1937, 109, p. 113-115.
- BROWN (W.L.) — Atophans derivaties in rheumatism. *Brit. Med. J.*, 1926, 2, p. 37.
- BRUGHS-HORSTERS. — Cholereze und cholerita, ein Betrag zur physiologie der Galbe. *Zeitschr. fur gesam. und Exp. med.*, 1924, 43, p. 714-717.
- BRYCE. — Relative frequency of toxic fatal hepatitis in U.S.A. *West Virginia Med. Journ.*, 1938, 34, p. 176-179.
- BRYDE Mac. — Acute Yellow Atrophy following medication with containing cincophene. *J.A.M.A.*, 1940, 114, p. 316-318.
- BARBARA. — Atrophie jaune aiguë du foie par l'acide phénylcincophénique. *Policlinico Sezione pratica*, 1932, 6, p. 169-176.
- CABOT R. — *Boston med. and Surg. Journ.*, 1925, 4 juin, p. 1122.
- CACHERA. — Les ictères par l'atophan. Coll. Méd. Ch. (Flammarion), *Hépatologie*, p. 242-243.

- CACHIN et PIARD. — Ictères à l'atophan. *Semaine des Hôpitaux*, 1949, 8, p. 30-334.
- Ictère après absorption d'un dérivé cincophénique. *Paris-Médical*, 1948, p. 211-215.
- CAIN, FACQUET et BLONDET. — Un cas d'ictère bénin après absorption de dérivé cincophénique. *Bulletin de la Soc. Mal. des Hôp. de Paris*, 1933, n° 28, p. 1335.
- CATTAN, CARASSO, CORNILLIOT et DAUSSET. — Ictère grave mortel par le cincophène. Essai de traitement par exsanguino-transfusion. *Sté Mal. des Hôp. de Paris*, 1949, 25, p. 1248-1250.
- CHABROL. — Les virus ictérogènes de rencontre. *Presse Médicale*, 1946, 44, p. 601-608.
- Les ictères infectieux. Masson, Paris, 1931.
- CHABROL, BUSSON et MENNECIER. — Les ictères de l'acide phénylquinoléique carboxylique. *Bulletin de la Sté. Mal. des Hôpitaux de Paris*, 1931, 47, p. 1541-1567.
- CHABROL, CHARONNAT, COTTET, CACHIN. — Recherches expérimentales sur l'excrétion hépatique de l'acide cholalique. *Arch. médico-chir. des maladies du Foie*, 1936, n° 1.
- CHABROL, CHARONNAT et MAXIMIN. — Recherches expérimentales sur l'action cholérétique des acides de la série aromatique. *Presse Médicale*, 1930, 39, p. 433.
- CHURCHILL et VAN WAGONER. — Cincophen poisoning. *Proc. Soc. Exper. biol. and Medical*, 1931, 38, p. 581.
- CLARKE et SETTLE. — Toxic cirrhosis of the liver after cinchophen poisoning. *Am. J. of Surgery*, 1936, 30, p. 172.
- COHEN. — *Dedizinische Klinische*, 1931, 34, p. 1251-1.
- COMFORT H.W. — Cincophen poisoning and Toxic cirrhosis. *Proc. of Mayo Clinic*, 1932, 7, p. 419-425.
- DASSEN R. — Cincophen poisoning. *J.A.M.A.*, 1929, 22, p. 1563.
- DAVIES J.S. — The relation of cinchophen to the question of cinchophen toxicity. *Am. J. of Mal. Science*, 1932, 184, p. 555.
- DE GAUJELAC (Lt-Cl) et DEMAREZ. — Ictère par l'atophan. *Union Médicale du Nord-Est*, 1935, 58, p. 97-101.
- DE STELLA, IDE M. — Les dangers de l'atophan. *Revue Médicale de Louvain*, 1930, p. 376-378.
- DOHRN. — Theory and action of cinchophen. *Klin. Wchnschr.*, 1923, 2, 819.
- ELMER K. — *Deutsche Med. Wochenschrift*, 1931, 57, p. 1663.
- ELLIOT A.H. — Toxic cirrhosis of the liver from oxyliolide. *J.A.M.A.*, 1931, 97, p. 1384.
- ESBACH et BÉRARD. — Ictère hémolytique mortel après traitement prolongé à l'atophan. *Bull. de la Sté Méd. des Hôp. de Paris*, 1937, 18, p. 717-724.
- EVANS, GEOFFROY. — *British Med. Journ.*, 1926, 2, 93.
- EVANS, SPENCE. — *The Lancet*, 1939, 1, 104.
- FINK A.I. — *Journal of Allergy*, 1930, 1, p. 280-282.

- FRASER, THOMAS N. — A fatal case of subacute Yellow atrophy of liver after cinchophen. *British Medical Journal*, 1934, 2, p. 1195.
- FRENZEL W.C. — Subacute atrophy of the Liver due to cinchophen poisoning. *Wisconsin Med. Journ.*, 1929, 28, p. 264.
- FUENTES, O. VALERA et coll. — Frecuension de la icteria toxica par acide fenil cinconico (Atophan-Cincopeno). *Arch. Uruguayos Med. Ch. e Spec.*, 1951, 38, p. 351-360.
- FIESSINGER N., ALBEAUX-FERNET. — Ictère grave dû à une intoxication cincophénique. *Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1933, 26, p. 1194.
- GARGILL S.L. — Cinchopen poisoning. *New England Journ. Med.*, 1932, 206, p. 183-185.
- GOODMAN, GILMAN. — Pharmacological basis of therapeutics. Marc Millan, New-York, 1940, p. 35.
- GRAHAM. — Cinchophen administration. *British Med. Journ.*, 1926, 16 octobre.
- GREGOR Mac. — Cinchophen poisoning. *Proc. Staff. Wheeling Clin.*, 1932, 3, p. 46.
- HENCHE. — Analgesic effect of hepatitis caused by cinchophen. *Annals of Int. Med.*, 1934, p. 1278.
- HEURCH P.S. — Derivaties of cinchophen and this Toxicity. *Proc. staff Meeb. Mayo Clinic*, 1932, 7, p. 427-431.
- HELLER E. — Atophan bei Gicht und akuten gelenkrheumatismus. *Deutsch. Arch. fur Klin. Med.*, 1908, 93, p. 381.
- HERXHEIMER. — Ueber akute gelbe Lebenatrophie. *Ziellers Beitrage*, 1923, LXXII, S. 56.
- HOUCHE et TISON. — Un cas bénin d'ictère à l'atophan. *Echo Médical du Nord*, 1934, p. 677-679.
- HUYER W.C. — Experimental studies toxicity and detoxication. *Arch. Path.*, 1946, 416, p. 592.
- HUNTER, SNYDER G.A. — Experimental attempt to produce hepatic damage in the dog by feeding of cinchophen. *Western Journ. Surgery*, 1934, 42, p. 288.
- IDE M. — Les dangers de l'atophan. *Revue Médicale de Louvain*, 1930, p: 350-352.
- INGHAM. — Toxic cirrhosis due to Hydrocin. *J.A.M.A.*, 1933, 101, n° 24.
- KINGREEN. — Vorsicht bei der Veirabreichung von Biloptin. *Deutsche Med. Wochenschrift*, 1927, 3 juin, p. 971.
- KLINKERT D. — Jaudnice following prolonged use of atophan. *Nedert. Tidjschr. u. Geneesk*, Haarlem, 1926, 2, p. 1989-2038.
- KOSINSKY W., MYARCZYNSKA J. — Deux cas d'ictère après traitement à l'atophan. *Polski Tygadm. Lebranski*, 1951, 38, p. 1228.
- LANDSTEINER K. et JACOB. — *Journ. of Exper. Med.*, 1935, 61, p. 643.
- LANGDON BROWN. — Acute yellow atrophie due to cinchophen. *Brit. Med. Journ.*, 1936, 2, p. 37.

- LEHMAN, HANZLIK P.J. — Cinchophen toxicosis. Results of experimental cinchophen poisoning. *Arch. of Int. Med.*, 1933, 52, p. 471.
- LENZNER A.R., LOOCKIE L.M., BECKER C.F. — Acute Yellow atrophy following administration of cinchophen. *New England Journ. Med.*, 1947, 236, u. 500-509.
- LESCHKE. — *Müncher Medizinische Wochens.*, 1932, 79.
- LEVYRAT M., ROCHE, BRETTE, LEHMAN et KALB. — Deux observations nouvelles d'ictère à l'atophan. *Lyon Médical*, 1953, 9, p. .
- LICHTMAN. — Toxic hepatitis ascribed to use cinchophen. *Journ. of Mont Sinai Hosp.*, 1939, 6, p. 199-205.
- LIEDBERG NILS. — Ictères à l'atophan. *Hygiea*, 1929, 92, p. 801, Stockholm.
- LIND S.L. — Report of a case of yellow atrophy of liver following administration of atophan. *Brit. Med. Journ.*, 1928, April 7, p. 592-600.
- LUCKÉ B. — Pathologie of fatal epidemic hepatitis. *Am. J. Path.*, 1944, 20, p. 471-593.
- MARANON G. — Case of cinchophen intoxication. *J.A.M.A.*, 1914, 63, p. 2254.
- MARTINI. — Cinchophen hepatocellula icterica. *Dia Medica*, 1949, juill., T. 21, p. 1373.
- MARTY O. — Encyclopédie médico-chirurgicale (Intoxications). Ictères à l'atophan, art. 16074/1.
- MENDEL B. — Intravenous application of cinchophen. *Deutsch. Med. Wochens.*, 1922, 48, p. 829.
- MERKEL HORST et coll. — Die akute experimentelle Atophanylschädigung. *Frankfurtet Zeitsch. für Pathologie*, 1951, 4, p. 419-431.
- MENNECIER J. — Les ictères de l'acide phénylquinoléine carboxylique. *Thèse Paris*, 1931.
- MOGENA. — Ictères provoqués par l'atophan. *Revue Méd.-Chir. des Maladies du Foie*, 1933, 8, p. 196-202.
- MOUZON. — L'action des dérivés de la phénylquinoléine sur le foie. *Presse Médicale*, 1928, p. 1256.
- MULLER (von). — *Munch. Med. Wochens.*, 1913, 60, p. 445.
- MYERS H., GOODMAN L. — Cincophen Hepatitis. *Arch. Int. Med.*, 1932, 49, p. 346-382.
- NICOLAIER A., DORHN M. — Ueber die Wirkung von chinolincarbonsäure und ihre Derivate auf die Ausscheidung der Harnsäure. *Deutsches Arch. f. Klin. Med.*, 1908, 93, p. 331-355.
- PALMER W.L., WOODAL P., WANG K.C. — Cinchophen and necrosis toxic of Liver. *Tr. Ass. Am. Physician*, 1936, 51, p. 381-393.
- PARSONS L., HARDINGS X.G. — Cinchophen poisoning. *Am. Journ. of Med. Science*, 1931, 181, p. 115-125.
- PASTEUR VALLERY RADOT. — Précis des maladies allergiques. Flammarion, Paris, 1943.
- PAVEL. — Les ictères. Masson, Paris, 1949.

- PALLARDOL, CALVIN. — *Revista Clin. Espagnol*, 1949, 35, p. 253-257.
- PELUSE S. — A case of Yellow acute atrophy of liver. *J.A.M.A.*, 1935, 105, n° 13.
- PERREYRA, FUENTES. — Hyperbilirubinémie indirecte dans les ictères par l'atophan. *El día medico argentino*, 1946, 18, n° 24.
- PETTY. — A case of yellow acute atrophy following cinchophen administration. *British Med. Journ.*, 1928, 2, p. 442-448.
- PERMAR H., GOEHRING H. — Cinchophen poisoning. Report of two cases with histologic observations. *Arch. of Int. Med.*, 1933, 52, p. 398-406.
- PHILLIPS F.J. — Skin rashes following administration of atophan. *J.A.M.A.*, 1913, 61, p. 1040.
- PRIBRAM. — *Deutsche Med. Wochenschrift*, 1927, 91, p. 367.
- QUEVAUVILLER A. — Toxicité comparée entre le cinchophène et ses sels. *Compte rendu Soc. Biol.*, 1945, 139, p. 523.
- QUEVAUVILLER, GIRARD M. — *Ann. Phar. Français*, 1947, 5, p. 98.
- QUICK A.J. — The probable allergic nature of cinchophen poisoning. *Am. J. Med. Sciences*, 1932, 184, p. 155.
- RABINOWITZ M. — Atrophie of liver due to cinchophen poisoning. *J.A.M.A.*, 1930, 2, p. 1228.
- RADWIN L., LEDERER M. — Studies of cinchophen intoxication. *Journ. of Lab. and Clin. Med.*, 1936, 21, p. 104.
- RAKE G. — A case of subacute yellow atrophy following taking atophan. *Guy's hosp. report*, 1927, 77, p. 229.
- RAWLS W., GRUSKIN B., RESSA A., GORDON A. — Relations between skin sensibility, liver fonction and toxics effects from cinchophen. *J. of Lab. and Clin. Méd.*, 1939, 24, p. 597-601.
- REICHLE H. — Toxic cirrhosis of liver due to cinchophen. *Arch. Int. Mal.*, 1939, 44, p. 281-288.
- REZENDE (de), CASSIO. — Rhumatisma, atophan et icterica. *Brazil Med.*, 1927, 39, p. 1005.
- RICKETS H. — Five cases of toxic necrosis of liver following cinchophen administration. *Med. Clin. North. Am.*, 1934, 17, p. 1691-1707.
- ROWNTREE. — *J.A.M.A.*, 1930, T. 2, 25 oct.
- ROSS J.B. — Liver damage following cinchophen preparation. *Canada Med. Ass. Journ.*, 1931, 24, p. 632-634.
- REAH T.H. — Cinchophen poisoning. *The Lancet*, 1932, 2, p. 504-508.
- SANGIORNI P. — Significato patogenetico e portara pratica di fenomeni di ipersensibilita atophanica. *Rinasc. Medica*, 1934, 11, p. 721.
- SHERWOOD K.H. — Acute toxic hepatitis due to cinchophen. *Arch. Int. Med.*, 1931, 49, p. 82.
- SCULLY F.J. — Idiosyncrasie to cinchophen. *J.A.M.A.*, 1924, 82, p. 623.
- SCHROEDER K. — Toxics effects of the atophan. *Ugeschrift for Laeger*, 1922, 84, p. 1141-1153.
- SCHWARZ. — *Wien Med. Wochens.*, 1927, février 19.

- SHAPIRO S., LEHMAN L. — Case of agranulocytosis following cinchophen administration. *Am. J. Med. Science*, 1936, 192, p. 705-709.
- SHORT S., BAUER W. — Cinchophen hypersensitives. *Annals of Int. Med.*, 1933, 6, 1449-1464.
- SNYDER R., TRAEGER C., ZOLL C. — The use cinchophen in traitment of chronic arthritis. *Journ. Lab. and Clin. Mal.*, 1936, 21, p. 541-547.
- STABILINI, SILVESTRINI, RANI et POLLI. — Hépato-néphrite et syndrome hémorragique aigu par absorption d'atophan chez un sujet sensible à ce médicament. *Archivio di patho et clinica medica*, 1950, 28, p. 366-383.
- SUTTON. — Acute yellow atrophy of the liver following taking of cincophan. *J.A.M.A.*, 1928, 91, p. 310.
- SUGG E.S. — Acquired sensitivy to cinchophan. *Am. Journ. Med. Sciences*, 1938, 195, p. 473-481.
- TAK P. — Danger de l'atophan. *Nederl. tipdschr. u. geneesk.*, 1930, 74, p. 1744.
- VAJDA. — *Medizinische Klinische*, 1930, sept., 29, p. 1396.
- VICAR Mc, WEIR J.F. — Yellow acute atrophy of the liver due to cinchophen. *Med. Clin. of North Am.*, 1929, 12, 1526.
- WALKER W.G. — *New England Journ. Med.*, 1931, 204, p. 254.
- WATSON. — Case of cinchophen cirrhosis. *Journ. of Clin. Investigation*, 1935, 14, p. 106.
- WEITZEL G. — Effects of atophanyl of metabolism. *Arch. f. exp. path. u. pharm.*, 1948, 205, p. 393-398.
- WEIR J.F. — Jaundnice and cirrhosis. *J.A.M.A.*, 1928, 91, p. 1888.
- WEIR J.F., JORDAN F.M. — *Med. Clin. of North Am.*, 1930, 13, p. 1439.
- WEIR J.F., COMFORT. — Toxis cirrhosis caused by cinchophen. *Arch. Int. Med.*, 1933, 52, p. 685-698.
- WEIS C.R. — Toxis cirrhosis of the liver. *J.A.M.A.*, 1932, 99, p. 21-24.
- WEIL P. — *Medizinische Welt.*, 1928, 7.
- WELLS C.L. — Atophan derivatis in rhumatisma. *Brit. Med. Journ.*, 1926, oct. 23, p. 759.
- WHITE E.P. — Study on a series of patient under cinchophen continunous traitment. *Journ. of Lab. and Clin. Med.*, 1931, 17, p. 17.
- WILLCOX W. — Toxic jaundnice. *The Lancet*, 1936, 2, p. 56.
- WINFIELD G. — *Canada Medical Ass. Journ.*, 1932, 26, p. 170-174.
- WOOD. — *Arch. path.*, 1946, 41, p. 345-371.
- WORSTER DROUGHT. — Atophan poisoning. *Brit. Med. Journ.*, 1923, 6, p. 148.
- ZUNDELL G. — Le cincophène, propriétés pharmacologiques et toxicité. *Rec. de Méd. Vétér.*, 1950, 11, p. 661-679.

TABLE DES MATIERES

Introduction	9
I. Le cincophène, propriétés pharmacologiques, métabolisme	11
II. Sept observations originales d'ictère au cincophène	15
III. Symptomatologie clinique des ictères au cincophène	23
Aspect anatomo-pathologique du foie et des reins dans les ictères au cincophène	27
IV. Etiologie des ictères au cincophène	31
Influence de l'âge et du sexe des sujets	31
Influence du traitement, de la quantité de médicament absorbé et de la voie d'administration	32
Apparition des accidents en fonction de l'arrêt du trai- tement	34
Antécédents des malades	36
V. Physiopathologie des ictères au cincophène	39
Théorie toxique	39
Théorie infectieuse	40
Théorie allergique	41
VI. Pronostic	45
Thérapeutique	45
Prophylaxie	46
VII. Observations	49
VIII. Conclusions	87
Bibliographie	89

